Aus dem Neurologischen Ambulatorium an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. **Robert Bing**)

DIE ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER MYASTHENIA GRAVIS PSEUDOPARALYTICA

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON
MORDKO JACHNIUK
aus
KOSTOPOL (POLEN).

WILNA 1936.
Drukarnia „Express" Wilno, Wielka 33.

Aus dem Neurologischen Ambulatorium an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. **Robert Bing**)

DIE ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER MYASTHENIA GRAVIS PSEUDOPARALYTICA

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON
MORDKO JACHNIUK
aus
KOSTOPOL (POLEN).

WILNA 1936.
Drukarnia „Express" Wilno. Wielka 33.

Genehmigt
von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
auf Antrag von Herrn Professor Dr ROBERT BING.

Tag der Promotion: 23. Juni 1936.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINER LIEBEN FRAU

Dr MED. SARA JACHNIUK-AJZENBARG

zum GEBURTSTAGE

GEWIDMET.

INHALTSVERZEICHNIS.

1. Symptomatologie.
2. Geschichte der Krankheit.
3. Neurogene Theorie (Cerebrospinalsystem).
4. Myogene Theorie.
5. Knoblauch's Theorie von Überwiegen der hellen Muskelfasern.
6. Stoffwechselstörungen beim Myastheniker.
7. Innersekretorische Störungen beim Myastheniker.
8. Ursächlicher Beziehung der Myasthenie zur Intoxikationen und Infektionen.
9. Kongenitale Anlage der Myasthenie.
10. Überanstrengungen körperlicher und seelischer Art.
11. Störungen des vegetativen Nervensystems.
12. Schlussfolgerung.

Das Hauptkennzeichen der Myasthenia gravis pseudoparalytica ist eine abnorm rasche Ermüdbarkeit der quergestreiften Muskulatur. Die Krankheit äussert sich in Schwäche der Gesichtsmuskulatur, in vorübergehendem Auftreten von Ptosis, Doppelsehen, Schluckbeschwerden und Sprachstörungen. Mitunter beteiligt sich in gleicher Weise auch die Muskulatur der Extremitäten. Nach kurzdauerender Inanspruchnahme der Muskulatur tritt rasch eine Erschöpfung ein, die bis zum vollständigen Versagen sich steigern kann. Die Krankheit äussert sich anfangs in der Weise, dass der Patient morgens nach der Nachtruhe seine Muskulatur wie ein Gesunder zu gebrauchen vermag, nach einigen Stunden aber fallen ihm alle Bewegungen zunehmend schwerer, wie die Bewegungen der Augen, das Heben der Lider. das Kauen, das Schlucken, das Gehen, bis schliesslich im Laufe des Tages eine lähmungsartige Schwäche auftritt. Anfangs werden die Störungen durch längere Ruhepausen oder durch die Nachtruhe beseitigt. aber im fortgeschrittenen Stadium pflegt die Muskelschwäche dauernd vorhanden zu sein.

Analog der pathologischen Erschöpfbarkeit der Muskulatur bei willkürlichem Gebrauch beobachtet man bei länger fortgesetzter faradischer Reizung eine charakteristische Abnahme der elektrischen Erregbarkeit der Muskulatur in Form der sogenannten J o l l y'schen myasthenischen Reaktion. J o l l y wies nach. dass bei faradischer Reizung der Muskulatur beim Myastheniker, die Zuckungsgrösse rasch nachlässt und beim tetanisierenden Reiz die Tetanuskurve steil abfällt. Nach kurzer Erholung ist der Muskel wieder normal erregbar aber bei weiterer Reizung zeigt er erneut eine schnelle Ermüdbarkeit. Diese myasthenische Reaktion ist nach Herrn Professor R o b e r t B i n g für diese Krankheit nicht streng pathognomonisch. Man hat sie bei vielen organischen Nervenkrankheiten, und auch andeutungsweise bei gesunden Menschen festgestellt.

Das Leiden ist charakterisiert durch die fehlende Atrophie der Muskulatur, durch das Ausbleiben der Entartungsreaktion und durch eine abnorm rasche Ermüdbarkeit der Muskulatur bei willkürlicher oder elektrischer Erregung. Da die Krankheit sich anfangs ganz allmählich mit Schwächegefühl und Paresen in den Augenmuskeln entwickelt, wurde sie zuerst mit der D u c h e n n e sche Bulbärparalyse verwechselt. Als Erster grenzte sie E r b gegen die Bulbärparalyse als eigenes Krankheitsbild ab (1878). Er beschrieb sie auf Grund der klinischen Symptome als „ein neuer wahrscheinlich bulbärer Symptomenkomplex", der sich besonders durch seinen eigenartigen Verlauf, mit Remissionen und eventuel-

ler Tendenz zur Heilung von der gewöhnlichen progressiven Bulbärparalyse unterscheidet Lange Zeit blieb diese Beobachtung alleinstehend Erst neun Jahre später veröffentlichte Oppenheim (1887) einen Fall von „chronischer progressiver Bulbärparalyse ohne anatomischen Befund". Oppenheim hob das Fehlen einer Atrophie der Muskulatur und der anatomischen Veränderungen in der Medulla oblongata hervor. Goldflam entdeckte (1891) an den von ihm beobachteten Fällen, dass keine eigentliche Lähmung, sondern nur eine pathologische Erschöpfbarkeit der Muskulatur vorliegt, die seitdem die grösste Rolle in der Pathogenese der Krankheit spielt Er wies auch als erster darauf hin, dass ausser den bulbären Symptomen dieselben Erscheinungen der Ermüdbarkeit auch an den Extremitäten vorkommen können. Jolly hat (1894) diese Erschöpfbarkeit näher untersucht und fand dabei die myasthenische Reaktion. Er schlug für diese Krankheit den Namen „Myasthenia gravis pseudoparalytica" vor, die auch den Namen Erb-Goldflam'sche Krankheit trägt

Wenn heutzutage die Symptomatologie dieser rätselhaften Krankheit gut bekannt ist, so ist dennoch ihre Aetiologie und Pathogenese vollkommen in Dunkel gehüllt.

Gehirn, Medulla oblongata, Rückenmark und periphere Nerven findet man bei der Myasthenie normal. Viele Autoren fanden im Zentralnervensystem an manchen Stellen frische mikroskopische Blutungen, Chromatolyse in den Ganglienzellen der Hirnnervenkerne, eigenartige Schollenbildungen im Gebiete der Pyramidenbahn, der corpora restiformia und der Schleife (Liefman), minimale Degenerationen in verschiedenen Wurzelgebieten, Anzeichen eines Myelinzerfalles der Nervenscheiden (Fajerstajn) und Dünnheit einzelner Nervenwurzeln. Aber alle diese Veränderungen sind geringfügig und nicht hinreichend für die Erklärung der Krankheit, Diese Veränderungen liegen noch im Bereiche der „histologischen Fehlergrenze" und beruhen auf agonalen und postmortalen Prozessen oder auf mangelhafter Färbetechnik (Heusser). Sie sind ausserdem wenig konstant und ohne jede Reaktion von Seiten der Neuroglia, so dass es wohl kaum möglich ist ein derart typisches Krankheitsbild auf sie zurückzuführen, Heutzutage ist die Annahme von einer Affektion des Cerebrospinalsystems völlig verlassen.

Veränderungen in der Muskulatur dagegen sind regelmässig in Form der Anhäufung von Lymphoidzellen vorhanden. Weigert war des erste, der auf diesen Befund hingewiesen hat. Er fand in der makroskopisch ganz normal aussehenden Muskulatur Anhäufungen kleiner lymphoider Zellen, die an vielen Stellen in das Perimysium internum und externum und zwischen die Muskelfasern hin eingedrungen waren. doch ohne von Entzündungserscheinungen und Neubildung von Bindegewebe begleitet zu sein. Bald darauf berichteten Goldflam, Knoblauch, Buzzard, Link und andere, dass diese lymphocytäre Infiltration der Muskeln einen ty-

pischen Befund darstellt, der nie vermisst wird Buzzard fand dieselben Lymphocytenanhäufungen auch an inneren Organen. im Herzen, in der Leber, in den Nieren, Nebennieren und in der Schilddrüse. Dieser pathologisch—anatomisehe Befund ist als ein wichtiges Sympton der Myasthenie und als ein Hinweis uuf die Pathogenese der Krankheit anzusehen. So lenkte Weigert die Aufmerksamkeit auf dem muskulären Ursprung der Krankheit, und viele Autoren versuchten die myogene Theorie zu begründen.

Es sind dann noch von einigen Autoren weitere Veränderungen der Muskulatur gefunden worden. Marburg berichtet von leichten fettigen Degenerationen der Muskeln und sieht diese Veränderungen als eine degenerative diskontinuierliche Myositis, an, die sekundär zur lymphoiden Infiltration führt. Csiky und Marinesco fanden Dickenunterschiede der Muskelfasern, Kernvermehrung des Sarkoplasma, bindegewebige Wucherungen, Zunahme des Fettgewebes und Auftreten desselben an Stelle zugrundegegangener Muskelfasern. Borgherini spricht auf Grund seiner Beobachtungen von plasmoider und hyaloider Entartung Andere Autoren berichten über Atrophie der Muskulatur mit Verschmälerung der einzelnen Fasern (Goldflam, Frugoni, Tilney, Marinesco u. a.) Herzog fand Zeichen von Degeneration und Regeneration an den Muskelfasern, die die klinishen Erscheinungen der Remissionen und die plötzlichen Verschlimmerungen erklären können. Diese mikroskopischen Veränderungen findet man häufig in der Literatur beschrieben, ohne dass man aus diesen Befunden etwas Sicheres schliessen dürfte

Das interstitielle Bindegewebe ist oft vermehrt und zeigt das Auftreten von Fibroblasten. Die hauptsächlichste Veränderung des Bindegewebes besteht in der Anhäufung der obengenannten kleinen runden Zellen von der Grösse der Lymphzellen, die einen sehr schmalen Protoplasmasaum und einen chromatinreichen Kern besitzen, der fast die ganze Zelle ausfüllt, ein Befund. der von allen Autoren übereinstimmend angegeben wird. Link vermutete,dass diese Zellherde in den Muskeln durch Störung der Lymphzirkulation im Sinne einer Stauung entstanden seien und dadurch die Abfuhr der Ermüdungsstoffe erschwert sei, die die abnorme Ermüdbarkeit hervorrufen könnten.Er stellte einige Versuche am Lebenden an und beobachtete durch Herbeiführung einer venösen und gleichzeitigen Lymphstauuug eine erheblich früher eintretende Erschöpfbarkeit der Muskulatur für willkürliche und faradische Erregung. Csiky schliesst sich dieser Ansicht Links an, dass bei der Myasthenie eine Erkrankung des lymphatischen Systems vorliegen könne. Für diese Ansicht sprechen auch die mikroskopischen Befunde von Buzzard, der ausser den Muskeln, auch in anderen Organen dieselben lymphocytären Infiltrationen nachweisen konnte. In einem Falle von Raymond-Lejonne waren die Lymphocyten im Blute vermehrt. Krahmer erweitert diese lymphogene Theorie von Link und Csiky in dem Sinne, dass alle Prozesse in der Gegend der grossen Lymphbahnen, resp. des Ductus thoracicus, wie

Tumoren, persistierender Thymus, Bronchialdrüsentuberkulose durch Druck auf diese eine periphere Lymphstauung bewirken, die dann ihrerseits durch die verminderte Abfuhr von Ermüdungsstoffen zu einer Anhäufung führt, die eine pathologische Veränderung des Muskelstoffwechsels verursacht. Diese Tatsachen genügen aber nicht zur Erklärung der eigentümlichen Funktionsstörung der Muskeln beim Myastheniker. Eine mechanische Behinderung der Muskelaktion, oder wie L i n k will, eine Zurückhaltung der Ermüdungsstoffe durch die Infiltrate, ist schwer denkbar. Andererseits ist die Verbreitung der herdförmigen kleinzelligen Infiltrationen sehr unregelmässig und sie fehlen oft in schwer betroffenen Muskeln, so dass eine lokale Wirkung auf die Funktion der Muskeln nicht angenommen werden kann

Die myogene Theorie lässt sich nicht nur durch pathologisch-anatomische Befunde, sondern auch durch klinische Tatsache stützen. Vor allem konnte H e r z o g durch seine Untersuchungen an Aktionsströmen den Beweis erbringen, dass der Sitz der Krankheit im Muskel zu suchen ist. Durch die Untersuchung des Aktionsstromes erhält man einen Begriff über die Funktion der Muskulatur, da der Aktionsstrom mit der Kontraktion des Muskels in engem Zusammenhang steht. Durch diese Untersuchungen bekommt man auch einen Aufschluss über die Funktion des Nervensystems, denn man kann aus der Reaktion des Muskels auf die zu demselben gelangenden Nervenerregungen schliessen. Die Registrierung des Aktionsstromes ist also zur Untersuchung der Muskel — und Nervenfunktion geeignet, und mit dieser Untersuchungsmethode kann man das Wesen der myasthenischen Ermüdung näher beleuchten.

Um die pathologischen Veränderungen des Aktionstromes beim myasthenischen Muskel näher verstehen zu lernen, soll das Verhalten des Aktionsstromes bei Ermüdung des gesunden Muskels kurz aufgezeichnet werden. Nach den Untersuchungen von P i p e r besteht die Kurve des Aktionsstromes des kontrahierten gesunden Muskels aus ungefähr fünfzig diphasischen Schwankungen in einer Sekunde. Die Zahl der diphasischen Schwankungen ist von der Stärke der Kontraktion unabhängig, lediglich die Höhe der Schwankungen hängt vom Grade der Kontraktion ab Diese fünfzig diphasischen Schwankungen entsprechen den fünfzig Impulsen, die vom Nervensystem zum Muskel gelangen. Bei dem Elektromyogramm ermüdeter Muskeln des gesunden Menschen findet man die Zahl der diphasischen Schwankungen kleiner, 25—30 in der Sekunde, in normaler Höhe, aber nicht unmittelbar nacheinander, sondern stellenweise mit Pausen dazwischen. Diese Veränderung des Aktionsstromes erklärt sich nach P i p e r dadurch, dass bei Ermüdung vom Nervensystem weniger aus Impulse zum Muskel gesandt werden und darum ist die Zahl der diphasischen Schwankungen vermindert.

Beim Myastheniker sieht die Kurve des Aktionsstromes des kontrahierten nicht ermüdeten Muskels so aus, wie jene des nicht ermüdeten gensunden Muskels. Die Zahl der diphasischen Schwan-

kungen ist ungefähr fünfzig in der Sekunde und sie folgen unmittelbar ohne irgendwelchen Pausen aufeinander. Obwohl der Myastheniker nur wenig Kraft entfalten kann, fehlen überraschenderweise an der Kurve die für die Ermüdung des Gensunden charakteristischen Veränderungen. An der Kurve des Aktionsstromes des kontrahierten ermüdeten Muskels des Myasthenikers bleibt die Zahl der diphasischen Schwankungen unverändert fünfzig in der Sekunde, die Schwankungen folgen auch hier ohne Pausen nacheinander, nur ihre Höhe nimmt bedeutend ab. Bei der Erschöpfbarkeit des myasthenischen Muskels entsteht also nicht jene Veränderung des Aktionsstromes des ermüdeten gesunden Muskels. Bei der Ermüdung des Myasthenikers nimmt die Höhe der diphasischen Schwankungen ab, eine Veränderung, wie wenn ein gesunder Mensch seine Muskeln schwächer innerviert.

Diese Tatsache lehrt, dass die Ermüdung bei der Myasthenie auf eine andere Art entsteht als die Ermüdung des Gesunden. Die Abnahme der Höhe der diphasischen Schwankungen bei der myasthenischen Ermüdung könnte einmal entstehen, weil das Nervensystem normal frequente, aber schwächere Impulse zum Muskel sendet, und darum sich der Muskel schwächer kontrahiert, oder weil bei unveränderter Innervation der Muskel auf die normalen Impulse schwächer reagiert und dadurch die diphasischen Schwankungen des Aktionsstromes kleiner werden. Die Erklärung, dass die Ursache der Abnahme im Muskel selbst liegt, ist die wahrscheinlichere, denn die Annahme, dass die Schuld im Nervensystem sich findet, müsste eine von der physiologischen ganz verschiedene Art der Ermüdung des Nervensystems voraussetzen. Die Prüfungen der übrigen Funktionen des Nerven, wie die Geschwindigkeit der Erregungsleitung im Nerven zeigt beim Myastheniker völlig normale Verhältnisse.

Schäffer und Brieger konnten diese Angaben bestätigen. Die Erscheinung ist auch bei faradischer indirekter Reizung der Muskulatur ausgesprochen.

Eichler, Hoffmann und Ruffin fanden beim Myastheniker von Anfang an relativ schwächere Aktionspotentiale, und der Kurvenverlauf ist sehr erheblich gedehnt. Der Aktionsstrom des myasthenischen Muskels dauert unter sonst gleichen Bedingungen mehr als doppelt so lange als der des normalen.

Diese Resultate der klinischen Untersuchungen des Aktionsstromes stimmen mit dem der histologischen Untersuchungen überein, die beide auf die Muskulatur selbst als den ursprünglichen Sitz der pathologischen Veränderungen hinweisen

Dazu beobachtete man sehr interessante Phänomene, die durch eine veränderte Funktion des Muskels und nicht des Nerven zu erklären sind, wie Verspätung der Zuckung bei rhythmisch wiederholten Reiz, Ausfall von Kontraktionen, so dass etwa auf neun Reize acht Zuckungen erfolgen, Auftreten von selbstständigen Kontraktionen, (Myautonomie nach Rautenberg), rhythmische Eigenkontraktionen

bei Reizung mit dem induzierten Strom, und gleichzeitig dabei ein refraktäres Verhalten gegen Extrareize. Diese Erscheinungen, die man sonst ausser am Herzen oder an der Skelettmuskulatur niederer Tiere nicht findet, können nur bei Aenderungen der Erregbarkeit des Muskels, nicht aber des Nerven zustandekommen, denn eine erhöhte Erregbarkeit des Nerven würde nicht solche qualitative Veränderungen verursachen, sondern zu quantitativen Veränderungen, wie grösseren Zuckungen oder höheren diphasischen Schwankungen führen.

Damit lässt sich die Ermüdbarkeit der Muskeln bei Multipler Sklerose, Lues cerebrospinalis u. a. zentral bedingten Erkrankungen eindeutig von der myasthenischen Ermüdbarkeit unterscheiden. Dass die Ursache der myasthenischen Reaktion wahrscheinlich in den Muskelfasern und nicht in den Nervenendigungen liegt, dafür spricht auch das Auftreten der myasthenischen Reaktion bei direkter Muskelreizung.

Die Chronaxieuntersuchungen von Marinesco und seinen Mitarbeitern, und neuerdings auch von Markow haben ergeben, dass die Ermüdungserscheinungen muskulären Ursprungs sind Die Chronaxie (Lapicque) ist eine exakte elektrische Prüfungsmethode, die darauf beruht, dass man die zur Minimalzuckung erforderliche Einwirkungszeit für den galvanischen Strom ermittelt, der den doppelten Schwellenwert des untersuchten Muskels oder Nerven darstellt. Die mit dem verdoppelten Schwellenwert ermittelte Zeit nennt man Chronaxie den Schwellenwert selbst Rheobase. Die Rheobase ist abhängig von den jeweiligen Versuchsbedingungen, Elektrodenabstand und Hautwiderstand, demgegenüber soll die Chronaxie einen absoluten Wert darstellen. Da die Chronaxie eine genaue und vorteilhafte Zeitreizmethode ist, dient sie als Massstab für die Beurteilung der Erregungsveränderungen. Bourguignon der grosse Reihenuntersuchungen am normalen und pathologisch veränderten Nerv-Muskelsystem mit der Chronaxiemethode durchgeführt hat, hebt hervor, dass eine Erniedrigung der Chronaxie. das erste Symptom einer beginnenden Funktionsstörung im Muskel ist, eine Verlängerung der Chronaxie dagegen entspricht im allgemeinen einer verlangsamten, trägen Kontraktion und ist als Zeichen einer vorgeschrittenen Störung anzusehen.

Die erste chronaxiemetrische Untersuchung bei Myasthenie hat Stein veröffentlicht. Er fand an den Muskeln des Armes bei deutlicher myasthenischer Reaktion auffallend niedrige Chronaxiewerte. Nach wiederholter Reizung bekam er Verdoppelung bis Verdreifachung der Chronaxie. Markow hat bei Myasthenie eine verlängerte Chronaxie nur direkt vom Muskel erhalten, während er vom Nerv aus eine normale Chronaxie erhielt. Marinesco, Sager und Kreindler haben bei der Ermüdung des myasthenischen Muskels mittels faradisher Tetanisation, eine Verdreifachung der Chronaxie bekommen Die Chronaxie des Muskels während des sehr schlechten Zustandes der Kranken dagegen, sank auf die Hälfte

ihres normalen Wertes herab, — statt etwas zuzunehmen, wie es Bourguignon und Laugier am normalen ermüdeten Muskel gefunden haben, — und erreicht bei Besserung wieder normale Werte. Die Ermüdung durch wiederholte galvanische Reize zeigt verschiedenes Verhalten parallel zum klinischen Befund. Bei Besserung tritt eine Zunahme der Chronaxie, bei Verschlimmerung eine Abnahme auf. Die Chronaxiewerte des Nerven bleiben immer normal Es beweist dies also, dass die Ermüdungserscheinungen rein muskuläre Prozesse sind. Durch die Abnahme oder Zunahme der Chronaxien des Muskels infolge der Ermüdung entsteht ein Heterochronismus zwischen der Chronaxie des Muskels und den Nerven. Das Gesetz des Isochronismus, nach dem Muskel und zugehöriger Nerv dieselbe Chronaxie besitzen müssen wird bei der Myasthenie durchbrochen. Neuerdings hat Peremy die Chronaxie der Gesichts — und Armmuskeln an fünf Myastheniekranken untersucht und fand dabei die Chronaxien der myasthenischen Muskeln bedeutend erhöht, und zwar je stärker, je grösser die Muskelschwäche war. Das Vorkommen des Heterochronismus von Nerv und Muskel nach der Ermüdung wird durch seine Untersuchungen bestätigt. Diese elektrischen Untersuchungen der Muskeln haben ihr anatomisches Korellat in den oben geschilderten pathologisch — anatomischen Veränderungen.

Knoblauch fand ein krankhaftes Ueberwiegen der hellen Muskelfasern in Verhältnis zu den dunklen und knüpfte hieran eine pathogenetische Hypothese. Normalerweise finden sich die hellen Fasern in sämtlichen menschlichen Skelettmuskeln, die innig gemischt zwischen den roten Fasern verlaufen Die hellen Fasern reagieren rasch und ermüden ebenso rasch, die dunklen Fasern verhalten sich genau umgekehrt. Die hellen flinken Muskelfasern leiten die Bewegung ein, die dunklen trägen Muskelfasern setzen die eingeleitete Bewegung fort. Das Ueberwiegen der hellen, rasch ermüdenden Fasern erklärt nach Knoblauch die myasthenischen Erscheinungen.

Grützner war der erste, der auf die zwei Arten von Muskelfasern und deren funktionelle Leistung hingewiesen hat. Diese Hypothese wurde nicht angenommen, und Bottazi äusserte dass die schnelle Kontraktion durch die Muskelfibrillen und die langsame dauerende Kontraktion durch das Sarkoplasma erzeugt wird. Mosso änderte diese Hypothese und berichtete, dass diese beiden Kontraktionen, die schnelle und langsame die Funktion der Muskelfibrillen sind und zwar, dass die schnelle Kontraktion mittels motorischer Nervenfasern und die langsame tonische Kontraktion mittels sympathischer Nervenfasern zustandekomme. Neuerdings hat H. Mies nachgewiesen, dass der Tonus der roten Muskelfasern durch den Sympathicus, der Tonus der hellen Muskelfasern durch den Parasympathicus innerviert wird.

In der älteren Literatur breichtete Arnold über einen Fall, in dem die Skelettmuskulatur die Farbe und die histologischen

Eigentümlichkeiten der weissen Kaninchenmuskeln zeigte. Ausser dem fand er in einzelnen Schnitten im Perimysium internum eine Anhäufung von Rundzellen, wie es jetzt in Fällen von Myasthenie regelmässig gefunden wird. Knoblauch verglich seine Muskelpräparate von Myasthenikern, bei denen zwecks histologischer Untersuchung intra vitam Muskelstückchen ausgeschnitten worden waren mit den Präparaten von Arnold, und es ergab sich, dass die Muskelfasern bei der Myasthenie die gleichen histologischen Charaktere trugen wie die hellen Muskelfasern in Arnold's Fall. Dies führte Knoblauch zu der Vermutung, dass der Myasthenie ein pathologisches Ueberwiegen der hellen Muskelfasern zuungunsten der roten zugrunde liegt. Somit ist nach Knoblauch's Ansicht die Myasthenie ein markanter Gegensatz zu der Thomsen'schen Myotonia congenita, bei der vermutlich eine pathologische Verminderung der hellen Muskelfassern vorhanden ist und klinisch sich durch die zweckwidrige Persistenz des Kontraktionszustandes bei Ausführung willkürlicher Bewegungen charakterisiert. Wäre Knoblauch's Annahme richtig, dann erklärt sich auch, weshalb das klinische Bild der Myasthenie von Doppelsehen, Ptosis, Schwäche der Kau- und Schluckmuskulatur beherscht wird, und es würde auch das gelegentliche Vorkommen der myasthenischen Reaktion, — die wesentlich die Reaktion der flinken Muskulatur ist, — bei apoplektischen Lähmungen, Poliomyelitis u. a. organischen Nervenkrankheiten verständlich. Neuerdings berichten Auerbach und Matthias ähnliche Befunde. Sie fanden bei der Autopsie in der Muskulatur dunklere und hellere Muskelbündel, die helleren im allgemeinen breiter als die dunklen, kernärmer und mit undeutlicherer Querstreifung, Matthias fasst die hellen Fasern als Degenerationsprodukte auf. Auerbach nimmt keine Stellung hierzu. Nach Curschmann ist diese Theorie von Knoblauch geistvoll, bedarf aber noch weiterer histologischer Nachprüfung.

Die modernen Stoffwechseluntersuchungen bewegen sich ebenfalls in der Richtung der Ergründung des gestörten Muskelchemismus bei Myasthenikern. Für das Verständnis der pathologischen Physiologie bei der Myasthenie ist es erforderlich, kurz die bedeutenden Ergebnisse der Muskelphysiologie zu skizzieren. Embden fand am ermüdeten Muskel eine bedeutende Abnahme der Resynthesefähigkeit des Lactacidogens. Deuticke wies nach, dass dieser Vorgang parallel mit der Intensität der Ermüdung verläuft, und dass gleichzeitig auch eine Abnahme der Löslichkeit der Protëine erfolgt. Nach Meyerhof und Matsuoka häuft sich im ermüdeten Muskel Milchsäure an. Die Leistungsfähigkeit des Muskels nimmt zu, sobald die Milchsäure weggeschaffen wird. Diese Anhäufung von Milchsäure ist abhänging von der Pufferfähigkeit des emüdeten Muskels, von der Reserve an alkalischen Proteinen da nur ein Drittel der Pufferung von den Phosphaten und Bicarbonaten bestritten wird. Die Ermüdung ist also nach Meyerhof abhän

gig von der Menge der alkalischen Proteine im Muskel, die zur Pufferung der angehäuften Milchsäure verwandt werden. Diese zwei Ansichten von Embden und Meyerhof können auch in Einklang gebracht werden. Nimmt die Resynthesefähigkeit des Lactacidogens ab, so findet verständlicherweise eine Anhäufung von Milchsäure im Muskel statt und die vorhandenen alkalischen Proteine genügen nicht mehr, um diesen Ueberschuss an sauren Valenzen zu puffern die H-Jonenkonzentration nimmt zu, und der Muskel ermüdet. Andererseits ist noch die Ermüdung von Veränderungen der Muskelkolloide abhängig, wie die Löslichkeitsabnahme der Proteine (Deuticke), Veränderungen, die ihrerseits mit dem Jonengehalt des Muskelsaftes in Beziehung stehen. Embden hat nachgewiesen, dass das Vorhandensein solcher kolloidaler Veränderungen während der Ermüdung mit den Permeabilitätsveränderungen des Muskels zusammenhängt. Während der Ermüdung des Muskels ist die Permeabilität der Sarkoplasmaphasen erhöht. Die Erholung des ermüdeten Muskels hängt demnach von zwei Prozessen ab, von denen der eine chemischer Natur, die Resynthese der Kohlehydrate betrifft, der andere kolloidaler Art, die Rückkehr der Sarkoplasmaphasen und der Muskelkolloide in ihren Ruhezustand bezweckt.

Bei dem Myastheniker ist die H.—Ionenkonzentration des Muskels nach der sauren Richtung verschoben, die auch bei Ruhe besteht, und nach einigen Bewegungen sinkt das Ph des Muskels noch weiter ab, was genügt, um eine vollkommene Erschöpfung herbeizuführen. Ein Maximum der Ermüdung ist bei der Myasthenie in dieser Weise schnell zu erreichen. Diesen Befund kann man mit den oben erwähnten Untersuchungen von Meyerhof und Matsuoka in Einklang bringen. Im normalen Zustande führen eine Reihe von willkürlichen Bewegungen schwerlich zu einer Aenderung der H.-Jonenkonzentration des Milieus des Muskels, da die gebildete Milchsäure sofort durch die alkalischen Protëine neutralisiert wird. Beim Myastheniker dagegen, bei dem auch im Ruhezustand eine bedeutende Acidose im Muskel vorhanden ist, fehlen die alkalischen Protëine wahrscheinlich in genügender Menge. Diesen Ueberschuss an Milchsäure wiesen v. Bergmann und Dresel direkt im Blute der Myastheniker nach. Bei sechs Fällen ausgedehnter Myasthenie fand sich der Milchsäurespiegel im Venenblute in der Ruhe auf 23 — 28 mg% erhöht. Der arterielle Milchsäuregehalt des Myasthenikerblutes entsprach dem Normalen, nur die venösen Milchsäurewerte waren erhöht, was auf die Veränderungen im Muskelstoffwechsel zurückzuführen ist. Gemäss den Untersuchungen Embdens ist die Ursache dieses Milchsäureüberschusses durch eine Störung der Resynthese des Lactacidogens bedingt. Infolge dieser Störung kommt es gleichfalls zu einer Anhäufung von Milchsäure im Blute, die damit das Pufferungsvermögen weiter herabsetzt.

Friesz und Mohos erhielten bei Bestimmung der Blut-

milchsäure bei Myasthenikern in der Ruhe Normalwerte (6 — 11 mg o/o). Bei der Arbeit aber wächst der Milchsäuregehalt viel stärker an als beim Gesunden, was mit der schnellen Ermüdbarkeit des myasthenischen Muskels in Zusammenhang stehen kann. Das Ph des Blutes vermindert sich während und nach der Muskelarbeit sehr stark. Reuter fand denselben erheblichen Milchsäureanstieg nach leichter Arbeit und langsames Zurückkehren zum Ausgangswert. Bei Injektion von Natrium lacticum—Lösung zeigte sich ein starkes Ansteigen und ein langsames Verschwinden der Blutmilchsäure, eine niedrige Alkalireserve im Blut, die beim Anstieg der Milchsäure weiter absinkt. Es zeigte sich auch, dass bei schwersten myasthenischen Erscheinungen die Alkalireserve am niedrigsten lag, und dass diese mit zunehmender Besserung anstieg. Kauffmann fand bei Myasthenikern nach der Arbeit die Milchsäure im Harn vermehrt. Die Anhäufung der Milchsäure wäre somit ursächlich für das Zustandekommen der myasthenischen Erscheinungen verantwortlich zu machen, da sie die oxydativ resynthetischen Vorgänge im Muskel beeinträchtigt.

Es ist bekannt, dass jede Schädigung des Muskels zu erhöhter Milchsäureproduktion führt, und dass jede Gewebsschädigung mit einer Verminderung der Atmung einhergeht. Die Ursache dieser pathologischen Erhöhung des Milchsäurespiegels im Blute könnte also entweder in der pathologisch erhöhten Milchsäurebildung im Muskel, oder in der verminderten Resynthese der in normaler Menge gebildeten Miichsäere zu Glykogen liegen. Diese in den Muskeln angehäufte Milchsäure tritt durch Diffusion in das Blut über. Bei vollkommener Ruhe wird kein Glykogen verbraucht, und daher finden viele Autoren beim Myastheniker in der Ruhe normale Milchsäurewerte. v. Bergmann und Dresel fanden bei Myasthenikern bei Ruhe wesentlich erhöhte Werte der Blutmilchsäure, Befunde, die Hellich und Tossenow bestätigen konnten. Die Myasthenie geht also mit einer Stoffwechselstörung der arbeitenden Muskeln einher.

Die Chronaxiemessungen des myasthenischen Muskels liefern einen indirekten Beweis für die Annahme einer Staffwechselstörung. Die Chronaxie eines ermüdeten myasthenischen Muskels nimmt ab, statt wie beim normalen ermüdeten Muskel zuzunehmen. Die Bedeutung dieser Tatsache erklären die Untersuchungen von Lapicque, die zeigten, dass die Erregbarkeit eines Gewebes von seiner physikalischen und chemischen Beschaffenheit, insbesondere von der Permeabilität und dem Quellungsgrade, abhängt. Nach jedem Reiz erfolgt eine Zunahme der Permeabilität, und jede Zunahme der Permeabilität geht mit einer Abnahme der Chronaxie einher. Die Abnahme der Chronaxie am ermüdeten myasthenischen Muskel kann also als Folge einer Permeabilittäszunahme gedeutet werden. Die Stoffwechselstörungen beim myasthenischen Muskel verursachen demnach eine Umkehr der normalen Vorgaenge bei der Ermüdung.

Die neuesten Stoffwechseluntersuchungen bei Myasthenie von Reuter und Zimmermann, Brentano u. a. zeigten, dass die Milchsäureerhöhung im Blute nicht unbedingt pathognomonisch für die Myasthenie ist, denn man hat sie bei einer Reihe anderer Krankheiten ebenfalls festgestellt. Die Untersuchungen von Reuter und Zimmermann stimmen mit denen von Friesz und Mohas überein, dass die Blutmilchsäure bei Myasthenikern nach der Arbeit erheblich stärker ansteigt und wesentlich langsamer als beim Gesunden zum Ausgangswert zurückkehrt. Das Verhalten der Alkalireserve hängt weitgehend von dem Milchsäurespiegel ab. Bei einem Versuch lag der Wert der Alkalireserve eine halbe Stunde nach der Arbeitsleistung noch tiefer als unmittelbar nach der Arbeit. Bei Gesunden sieht man nach leichter körperlicher Arbeit solche ausgesprochene Abnahme der Alkalireserve nicht, denn der grösste Teil der im Muskel entstehenden Milchsäure wird zu Glykogen resynthetisiert. Diese Tatsache, dass der Milchsäurespiegel auffallend langsam zum Ausgangswert zurückkehrt und die Alkalireserve eine halbe Stunde nach der Muskelleistung noch tiefer als unmittelbar darnach, könnte vielleicht eher für eine vermehrte Milchsäurebildung, als für eine schlechte Resynthese der Milchsäure zu Glykogen sprechen. Die Vermutung von v. Bergmann und Dresel, Friesz und Mohos, die die Milchsäureerhöhung als Ursache der Myasthenie ansehen, laesst sich nicht bestätigen. Nach den Versuchen von Reuter an Basedowkranken und nach den Untersuchungen von Dresel und Himmelweit über den Milchsäuregehalt des Blutes bei Gesunden, Kreislauf - Leber - und Basedowkranken in der Ruhe und nach Muskelarbeit hat sich gezeigt, dass der Milchsäureanstieg nach leichter Arbeit nicht nur bei der Myasthenie, sondern auch bei verschiedenen anderen Krankheiten gefunden wird. Bei Versuchen von Reuter und Zimmermann an Basedowkranken ist der Anstieg der Milchsäure oft noch stärker als bei den Myasthenikern gefunden worden, trotzdem keinerlei myasthenische Erscheinungen bei ihnen nachweisbar waren.

Eingehende Untersuchungen der Störung des Milchsäurestoffwechsels bei Myasthenikern mit dem Adrenalinverfahren haben viele Autoren (Brentano, Friesz und Mohos, Reuter und Zimmermann u. a.) durchgeführt. Nach Collazo und Puyal, Brentano, Cori und Mitarbeitern, Geiger u. a. steigt normalerweise die Blutmilchsaüre nach Adrenalininjektion sehr stark an. Nach subkutaner Gabe von 0,5 mg. Adrenalin erhöht sich beim Kaninchen die Blutmilchsäure von 10 mg% auf 70 mg% (C. F. Cori und G. T. Cori). Durch Adrenalin wird das Muskelglykogen mobilisiert und in Milchsäure umgewandelt. Die Milchsäure geht aus der Muskulatur teilweise in das Blut über und wird von der Leber wieder zu Glykogen aufgebaut. Die Glykolyse selbst ist ein anoxybiotischer Prozess, bei der Erholung aber ist Sauerstoff zur Rückumwandlung der Milchsäure in Glykogen notwendig. Wenn es aber durch einen krankhaften Vorgang in der Muskulatur zur Glykogen-

verarmung gekommen ist, fehlt der Anstieg der Milchsäure nach der Adrenalininjektion (Brentano) Beim Myastheniker steigt die Milchsäure nach Adrenalininjektion nicht oder viel weniger als beim Gesunden an, woraus man auf eine Glykogenverarmung der Muskulatur beim Myastheniker schliessen darf. Dies stimmt mit Marinesco's Berichten überein, der längst die Tatsache des Glykogenschwundes bei Myasthenikern veröffentlicht hat. Keinesfalls aber kann der Glykogenschwund so hochgradig sein, dass keine Milchsaeure mehr gebildet werden kann, was schon aus den Arbeitleistungsversuchen an Myasthenikern hervorgeht, bei denen die Milchsäurebildung nach Arbeit erheblich stärker war als bei Gesunden, was beweist, dass bei Myasthenikern auch die glykolytischen Prozesse gestört sind.

Brentano hat den Adrenalinversuch an einer Reihe von Kranken ausgeführt und konnte zeigen, dass bei fieberhaften Krankheiten, bei Leukämie, Carcinom, Diabetes und anderen Kranheiten der Milchsäureanstieg nach Adrenalininjektion ebenfalls ausbleibt, also keine spezifische Erscheinung der Myasthenie darstellt. Nach Brentano können demnach verschiedene Krankheitszustände Glykogenschwund bedingen. Bei Basedow findet sich ein erheblicher Glykogenschwund in der Muskulatur, und vielleicht hängt damit die häufige Kombination von Myasthenie mit Basedow zusammen, von der unten noch die Rede sein soll. Es ist denkbar, dass das Glykogen durch irgendwelche Stötungen im Muskel verringert wird und demgemäss eine Grundbedingung für die Myasthenie entsteht. Dann wird durch eine zweite noch unbekannte Schädigung des schon nicht gut funktionstüchtigen Muskels das Krankheitsbild der Myasthenie hervorgerufen (Reuter).

Nach neueren physiologischen Forschungen (Palladin, Palladina und Persowa, Ferrari) hat sich herausgestellt, dass der trainierte Muskel weninger Milchsäure nach erschöpfender Arbeit als der normale enthält, und dass durch intensives sportliches Training im Blut eine Zunahme der Alkalireserve entsteht. Auch ist der Mensch sportlich leistungsfähiger, wenn bei ihm im Blut eine kleine Verschiebung nach der alkalischen Seite vorliegt (Dennig, Peters und Schneikert). Es ergab sich auch, dass das Glykogen beim untrainierten Menschen viel schneller verschwindet als beim trainerten (Kestner, Johnson und Laubmann, Matthies).

Zu entgegengesetzten Ergebnissen mit dem Adrenalinverfahren gelangten Friesz und Mohos. Friesz und Mohos gaben einem nüchternen Patienten 0,5 mg Adrenalin subkutan, und stellten fest, dass die Erhöhung der Blutmilchsäure beim Myastheniker nach Adrenalininjektion gross ist, nämlich nach 40 Minuten 60%, nach 60 Minuten 150% und dass sehr langsam wieder die Ruhewerte erreicht.

L. Auerbach fand bei der Nachuntersuchung der Milchsäurewerte keine vermehrte Milchsäure im Muskel und schliesst

daraus, dass die Bergmann'sche Anschauung, nach der die Muskelsymptome auf einer vermehrten Milchsäureproduktion beruhen, sich nicht bestätigen lässt, und die Aetiologie der Myasthenie, die zwar von Muskelsymptomen beherscht wird, ausserhalb der Muskulatur liegt.

Es sei auch erwähnt, dass Marinesco neben einer Abnahme des Glykogens im myasthenischen Muskel eine Verminderung der Zahl der Oxydasegranula nachgewiesen hat. Die notwendige Oxydasebildung für das Ausruhen des arbeitenden Muskels ist verzögert, die nach Marinesco als das primum movens der Krankheit betrachtet werden kann. Diese Abnahme der Oxydasen im myasthenischen Muskel ist eben ein Beweis, dass die H—Jonenkonzentration des Muskels eine andere als die des normalen ist; denn Graeft hat bewiesen, dass das Ph für den Ausfall der Oxydasereaktion von bestimmender Bedeutung ist.

Neuerdings haben Versuche des Physiologen Hahn und seiner Mitarbeiter erwiesen, dass der Erholungsvorgang von der Muskelstruktur abhängt, die Intaktheit der Muskelfibrille für den ungestörten Erholungsablauf eine notwendige Vorbedingung darstellt. Die normale Bildung von Kohlehydraten aus der Milchsäure steht nicht nur unter alleiniger Wirkung von Sauerstoff nach Meyerhof's Ansicht, sondern ist auch an die Struktur der Fibrillen geknüpft, denn der Sauerstoff übt nur eine hemmende Wirkung auf die Bildung der Milchsäure aus Kohlehydraten aus. Das Zurückführen der Erholung auf rein physikalisch-chemische Prinzipien ist nicht möglich, da die Kohlehydratbildung und damit der Erholungsvorgang an die Muskelstruktur gebunden ist. Ich möchte deshalb hier hervorheben, dass im myasthenischen Muskel die Fibrillen nicht einwandfrei gefunden wurden, denn Herzog, Marinesco, Auerbach u. a berichten von Degeneration und Atrophie, was ursächlich für das Zustandekommen der myasthenischen Erscheinungen angeschuldigt werden kann. Herzog fand sogar Degeneration und Regeneration der Muskelfasern, die die Remissionen der Krankheit erklären können. In pathogenetischer Beziehung kann ein solcher Faktor eine wichtige Rolle spielen, und ob hier tiefer gehende Zusammenhänge zwischen der oben erwähnten Behauptung und den klinischen Befunden in der Myasthenie vorliegen, müssen künftige Beobachtungen und Untersuchungen zeigen.

Bei der Durchsicht der Literatur zeigte sich, dass Kauffmann bei einem Myastheniker bei Bewegungen eine Vermehrung der Milchsäureausscheidung im Harn festgestellt hat, die mit vermehrter Ammoniakbildung, Vermehrung der zweifach sauren Phosphorsäure und Verminderung des Harnstoffs einherging. Kauffmann nimmt an, dass durch die Muskelbewegung ein Missverhältnis zwischen Harnstoff und Ammoniak, eine mangelhafte Oxydation und Säurebildung stattfinde, und schuldigt die Säurevergiftung als Grund einer pathologischen Eiweisszersetzung an. Er findet in den Ruhetagen die Stickstoffausscheidung geringer als in

den Tagen, an denen der Kranke sich bewegen musste, also in der Ruhe eine Tendenz zur Stickstoffretention. Diese lang zurückliegenden Versuche Kauffmanns, bei denen Nachuntersuchungen ausblieben, könnten vielleicht Licht auf das Problem der Ammoniakbildung bei der Muskelzuckung werfen, die in den letzten Jahren Embden und seine Schüler beschäftigte. Nach Marinesco charakterisiert sich die Myasthenie chemisch durch eine Oxydationsinsuffizienz, deren Folge das Auftreten intermediärer Stoffwechselprodukte, eine Störung in der chemischen Konstitution des Muskels und eine Vermehrung der Stickstoffausscheidung ist.

William und Dyke fanden bei Myasthenikern eine Zunahme des Kreatinins im Harn and eine Verminderung im Muskel. Remen, Gross u. a. stellten neben der Hyperkreatininurie auch eine mässig starke Kreatinurie fest. Es ist bekannt, dass das Kreatinin ein regelmässiger Bestandteil des Harns ist (täglich etwa 0,5 — 1,0 gr.), das Kreatin aber im Harn des normalen geschlechtsreifen Erwachsenen nie vorkommt. Bei gewissen Erkrankungen aber, die mit einschmelzenden Prozessen der Skelettmuskulatur einhergehen, wie zum Beispiel, bei Muskeldystrophien, Trichinose, Myositis fibrosa u. a. ist ebenfalls eine Kreatinurie beschrieben worden. Die Kreatinurie ist häufig vergesellschaftet mit einer erheblichen Ausscheidung des vorwiegend in der Leber entstehenden Anhydrids des Kreatins, des Kreatinins. Nach Brentano ist die Kreatinurie eine viel häufigere Erscheinung als die Albuminurie, denn man findet sie bei Diabetes, Thyreotoxikosen, in der Schwangerschaft und im Fieber nach anstrengender Muskelarbeit u. a. m. Als Ursache dieser Kreatinurie hat man früher die Acidose des Körpers angeschuldigt. Neuerdings ist nach Brentano die Kreatinurie ein Zeichen des Eiweisszerfalles des Körpers (speziell der Abkömmlinge des Glykokolls).

Aus den Untersuchungen von Brentano, Remen, Gros u. a. geht hervor, dass enge Beziehungen zwischen der myasthenischen Muskelerkrankung und dem Kreatinstoffwechsel bestehen. Die Kreatinurie bei Myasthenie kann entweder eine Folge der Unfähigkeit des myasthenischen Muskels Kreatin zu speichern, oder eine Folge der Unfähigkeit der Bindung des Kreatins an der Phosphorsäure (Phosphagenbildung) sein, die für den Erregungsvorgang des Muskels von wesentlicher Bedeutung ist. Die Berichte von günstiger Beeinflussung und Besserung der Krankheit mit der Glykokollmedikation (Remen, Gros) weisen deutlich auf diese tiefgreifende Stoffwechselstörung bei der Myasthenie hin, aber andererseits darf man hervorheben, dass bei der Myasthenie auch sonst vorübergehende Besserungen vorkommen, die hier einen Behandlungserfolg vortäuschen können. Brentano hat bewiesen, dass Kreatinurie und Hyperkreatininurie stets bei jeder auch künstlichen Verminderung des Muskelglykogens auftreten. Zur Uebereinstimmung damit fand Marinesco, wie bereits erwähnt, bei Myasthenikern eine Glykogenverarmung der Muskulatur. Reuter und

Zimmerman bestätigen das Vorhandensein von Kreatinurie, leugnen aber jeglichen Einfluss der Glykokollbehandlung. Curschmann fand dagegen die endogenen Kreatinwerte normal, eher etwas niedrig, jedenfalls nicht erhöht, Spriggs und Pemberton sogar eine im Verhältnis zur Gesamt—Stickstoff—Ausscheidung verminderte Kreatininausscheidung.

Neuerdings bringt man den Kreatinstoffwechsel in Verbindung mit dem Tonusproblem. Peckelharing war der erste, der auf wichtige Beziehungen des Kreatinins zum Muskeltonus hinwies. Er stellte bei Patienten mit gesteigertem Muskeltonus eine Erhöhung der Kreatininausscheidung fest. Er liess eine Versuchsperson täglich vier Stunden lang in militärisch strammer Haltung stehen, die eine konstante Diät ohne Kreatin und Kreatinin erhielt, und bemerkte dabei eine Hyperkreatininurie. Hiermit war erwiesen, dass mit der Tonussteigerung eine höhere Kreatinbildung im Muskel vorkommt. Bürger und E. C Meyer haben klinisch festgestellt, dass die Kreatininvermehrung im Harn bei Kranken mit Tonussteigerung wie bei solchen mit Muskeldegenerationen nie vermisst wird. Es war ferner festgestellt worden, dass die Kreatininauscheidung im Harn im Verhältnis zum Körpergewicht insbesondere zur Muskelmasse steht, und dass nach anstrengender Muskelarbeit eine Hyperkreatininurie auftritt. Tonusvermehrende Gifte wie Kalksalze, Veratrin und Nikotin verursachen immer eine Vermehrung des Kreatinins im Harn. Eine gesteigerte Kreatininausscheidung findet man aber neuerdings sowohl bei hypertonischen wie auch bei hypotonischen Zuständen der Muskulatur, so zum Beispiel bei Hemiplegikern, bei Kompressionsmyelitis, wie auch bei Tabikern und bei peripheren Lähmungen. Die Myasthenie selbst kommt sowohl mit Hypotonien und auch mit Hypertonien vor.

Die neuesten Permeabilitätsversuche am Muskel (Quensel, Beckmann, Katz) haben gezeigt, dass Natriumlactat eine Steigerung, Kreatin ein Absinken der Jonendurchlässigkeit der Membranen verursacht. Damit stehen die Verhältnisse bei der Myasthenie, bei der die Milchsaüre vermehrt und das Kreatin vermindert in der Muskulatur gefunden wird, in Uebereinstimmung, und dies kann die Abnahme der Chronaxie des myasthenischen Muskels erklären, wie sie bei Permeabilitätszunahme vorkommt.

Bei Besprechung der Stoffwechselstörungen der Myasthenie sei hier auch das Verhalten des Calciumgehaltes im Blute erwähnt. Die Meinungen hierüber divergieren stark. Pemberton und Kacenelson fanden eine negative Calciumbilanz bei vermehrter Calciumausscheidung. Marinesco dagegen sah höhere Calciumwerte des Blutes und hebt hervor, dass Markelow durch Calciumeinspritzungen bei Hunden Ermüdungserscheinungen und die typische myasthenische Reaktion hervorrufen konnte. Im Gegensatz dazu sah Yosimura bei Calciumgaben Besserungen des Leidens. Gold, Reuter und Zimmerman fanden beim Myastheniker normale Werte des Calciumspiegels im Blute.

Marburg fand bei Myasthenikern neben hohen Milchsäurewerte eine Erhöhung des Magnesiumgehaltes im Blute und führt diese Krankheit auf eine Hypermagnesiumämie zurück, da Magnesium bekanntlich die Nervenendigungen lähmt. Auch Yosimura fand bei periodischer Extremitätenlähmung Magnesium im Verhältnis zu Kalzium erheblich vermehrt, und erklärte das Wesen der Lähmung ebenfalls durch diese Störung im Mineralstoffwechsel. Nach Yosimura kommt das im Blut vermehrte Magnesium erst dann zur Wirkung, wenn eine Acidose vorhanden ist, also nach angestrengter Muskeltätigkeit oder nach künstlicher Uebersäuerung des Blutes durch intravenöse Injektion von Traubenzucker. Er hat Versuche an Kaninchen angestellt und konnte nachweisen, dass durch intravenöse Gaben von Magnesium mit Glukose zusammen Ermüdungserscheinungen und Lähmungen hervortreten. Wacker nimmt an, dass die Ermüdung auf einer Aktivierung des sonst inaktiven Magnesium durch die zunehmende Säuerung im arbeitenden Muskel beruht, indem das Magnesium aus dem unlöslichen Zustand bei Acidosis in Lösung übergeht. Yosimura nimmt an, dass die Epithelkörperchen eine regulatorische Wirkung auf den Magnesiumstoffwechsel haben und schliesst sich der später hier besprochenen parathyreogenen Theorie an, dass bei der Myasthenie eine Hyperfunktion der Nebenschilddrüsen vorliege, und erklärt, dass bei Hyperfunktion dieser Drüsen sich das Magnesium im Verhältnis zum Calcium im Blut zunehme. Von Nourry wird der Thymus als Magnesiumspeicher angesprochen und nicht die Epithelkörperchen. Nourry vertritt die Meinung, nach der die Myasthenie als Folge einer durch Thymushyperplasie hervorgerufene Hypermagnesiumaemie angesehen wird. Nach ihm erscheint der Thymus als Parallelorgan der Parathyreoidea: Hyperparathyreose ergibt Hypercalciaemie, Hyperthymeose ergibt Hypermagnesiumaemie. Hellich und Gold konnten bei Nachuntersuchungen Magrburgs Befunde nicht bestaetigen, sie fanden bei Myasthenikern normale Magnesiumwerte im Blut.

Diller und Kacenelson stellten fest, dass die Ausscheidung des Schwefels bei Myasthenikern vermehrt ist. Rosenow fand, dass die Differenz zwischen Arterien — und Venenblutzucker gleich Null ist, während beim Gesunden die Blutzuckerwerte in den Arterien regelmässig höher als in den Venen sind. Rosenow bezeichnet diesen Befund als nicht spezifisch für die Myasthenie, weil er auch bei anderen adynamischen Erkrankungen wie Morbus Addison, progressire Muskeldystrophie u. a. dasselbe festgestellt hat. Marinesco fand eine auffallende Toleranzerhöhung für Traubenzucker. Yosimura dagegen hat bewiesen, dass bei Darreichung von Traubenzucker die Ermüdungserscheinungen zunehmen und bringt dies in Zusammenhang mit der Magnesiumtheorie. Sereni fand bei der Untersuchung der Blutfermente während der Ermüdung eine Abnahme der Lipase und eine Zunahme der Amylase, der glykolytischen Funktion und der Katalase, und stellte auch

eine Zunahme der roten Blutkörperchen fest. Kaulbersch findet bei der Ermüdung eine Blutverdünnung, die er mit dem Uebertritt proteinhaltiger Flüssigkeit aus dem Gewebe ins Blut erklärt. Diese Befunde weisen sämtlich darauf hin, dass bei der Myasthenie eine bedeutende Stoffwechselstörung vorliegt.

Lundborg hat aus theoretischen Gründen die Myasthenie als eine Hyperfunktion der Epithelkörperchen aufgefasst. Er stützte seine Auffassung auf die in der Literatur bekannten Fälle, bei denen eine Kombination der Myasthenie mit morbus Basedowii bestand, wobei er von der Voraussetzung ausging, dass die Schilddrüse und Nebenschilddrüse, die so nahe nebeneinander liegen, gleichzeitig eine Hyperfunktion zeigen können. Die Hyperfunktion der Schilddrüse soll den Basedow, die Hyperfunktion der Nebenschilddrüse die Myasthenie hervorrufen. F. Chvostek kam aus pathogenetischen Ueberlegungen zu derselben Ansicht, dass die Myasthenie eine Erkrankung der Epithelkörperchen im Sinne einer Hyper-oder Dysfunktion darstelle. Er fasste die Myasthenie als ein Gegenstück zur Tetanie auf, die auf einer Hypofunktion der Nebenschilddrüse beruht. Während bei der Tetanie die Krämpfe das charakteristische Symptom darstellen, ist es bei der Myasthenie die Ermüdung bis zum völligen Ausfall der Muskelkontraktion. Ebenso wie beim Tetaniekranken die Krämpfe durch längere Ueberanst engung ausgelöst werden können, so führt bei der Myasthenie eine Ueberanstrengung ein Ermüden bis zur Lähmung herbei. Yosimura nimmt auf Grund seiner und Marburg's Annahme, dass die Myasthenie auf einer Hypermagnesiumaemie beruhe, an, dass eine Erkrankung d r Parathyreoidea im Sinne einer Hyperfunktion oder Dysfunktion vorliege. Seiner Ansicht nach haben die Epithelkörperchen eine regulatorische Wirkung auf den Magnesiumstoffwechsel, und zwar derart, dass bei Hyperfunktion dieser Drüsen sich das Magnesium stark im Blut vermehre.

Diese parathyreogene Hypothese (Lundborg, Chvostek, Yosimura) hat keine Anerkennung gefunden. Herr Professor Robert Bing hat an Ratten und Hunden, denen eine Überzahl von Epithelkörperchen implantiert wurden und so künstlich hyperparathyreoidotisch gemacht worden, keine Andeutungen von Myasthenie oder myasthenischer Reaktion feststellen können. Dagegen sprechen auch viele Symptome, die der Myasthenie und Tetanie gemeinsam sind, wie das Vorkommen des Chvostekschen Phänomens bei der Myasthenie (Curschmann), und eine Reihe sich widersprechender Stoffwechseluntersuchungen. Gestützt auf Untersuchungen bei der Tetanie (Hypofunktion der Nebenschilddrüse) und bei der Ostitis fibrosa generalisata (Hyperfunktion der Nebenschilddrüse) sind für die hyperparathyreogene Zustandsbilder hohe Calcium—und niedrige Phosphorwerte im Blut charakteristisch. Der Calciumspiegel bei der Myasthenie ist von Hellich, Reuter, Reuter und Zimmermann, Gold u. a. normal, von Markelow und Marinesco sehr hoch, von Yosimura

und Pemberton niedrig gefunden worden. Den Phosphorspiegel findet man bei Myasthenie immer normal (Gold u. a). Erdheim und Haberfeld fanden bei Hyperplasie der Epithelkörperchen keine Myasthenie. Herzog fand sogar in einem Falle von Myasthenie die Epithelkörperchen ungewöhnlich klein.

Aus der Literatur über die Myasthenie geht hervor, dass in nicht ganz wenigen Fällen ein pathologisches Verhalten des Thymus gefunden wird, wie Persistenz, Hyperplasien und Geschwülste. Curschmann nahm seinerzeit an, dass die genannten Thymusbefunde ingesamt in 55% der Myastheniefälle gefunden wurden, Löwenthal in 50%, während Auerbach ihre Zahl geringer (25%) einschätzt. Diese Häufigkeit der Beobachtungen lenkte die Aufmerksamkeit auf einen eventuellen pathogenetischen Zusammenhang von Thymus und Myasthenie. Um diese Erklärung haben sich viele Autoren bemüht, die gleichzeitig das völlig unklare Wesen der Myasthenie aufhellen sollten. Weigert war der erste, der auf diesen Befund hingewiesen hat und diese thymogene Theorie zu begründen versuchte. Er glaubte in einem Falle von Myasthenie ein Thymussarkom vor sich zu haben, und deutete die lymphoiden Zellanhäufungen der Muskulatur als Metastasen dieses Sarkoms. Er gab aber gleichzeitig an, dass der knotige Tumor die Gefässe des Mediastinums nicht umwachsen hat, so dass möglicherweise keine bösartige Geschwulst vorlag. Hart fand bei seinen Fällen von Myasthenie gleichfalls Thymustumoren und stellte fest, dass Weigert sich hinsichtlich der Bösartigkeit seiner Thymusgeschwulst geirrt hat, da es sich um gutartige funktionstüchtige Hyperplasien des Thymus handle. Über ähnliche Befunde berichteten Goldflam, Flatau, Buzzard, Link, Curschmann, Harzer, Fujii, Herzog, Auerbach, Gold und viele andere Autoren, die einmal von Petsistenz, andererseits von Hyperplasien und Tumoren sprechen.

Vom pathologisch histologischen Standpunkt betrachtet entsprechen alle beobachteten Tumoren den sogenannten lymphoepithelialen Geschwülsten, wie sie erstmals von Schmincke beschrieben wurden. Diese Tumoren bestehen hauptsächlich aus zweierlei Zellelementen, die völlig vermischt untereinander liegen: aus kleinen, einkernigen runden Zellen, deren Protoplasma einen schmalen Saum um den Kern bildet, Zellen also die den Lymphocyten gleichen, und aus grösseren protoplasmareicheren, einkernigen Zellen mit ovalem oder rundem sich schwach färbenden Kern, und einen breiteren sich mit Eosin färbenden Protoplasmasaum, epitheloide Zellen also, die den Reticulumzellen des Thymus entsprechen. Mit einiger Wahrscheinlichkeit ist anzunehmen, dass die reticulären epitheloiden Zellen den funktionierenden Anteil bilden, da sie genetisch den Thymusmarkzellen entsprechen, während die lymphoiden Zellen den Thymusrindenzellen gleichen. Weiter ist für den morphologischen Aufbau dieser Thymustumoren

der Mangel oder das spärliche Vorkommen von Hassalschen Körperchen charakteristisch.

Die morphologische Zusammensetzung der Thymustumoren lässt an eine tatsächlich vorhandene Hyperfunktion des Thymus denken. Für diese Auffassung der Myasthenie als Folge einer Hyperfunktion des Thymus sind in der menschlichen Pathologie Parallelen zu finden, wie die Nebennierenmarktumoren bei paroxysmalem Hochdruck, Inseltumoren des Pankreas bei spontanem Hyperinsulinismus und Epithelkörperchenvergrösserungen bei der Ostitis fibrosa generalisata (Gold). Es fehlt eine allgemeine Konstanz der Thymustumoren bei Myasthenie und zweitens ein pathologisch-physiologischer Beweis für den hyperfunktionellen Charakter dieser Tumoren. Bei den oben erwähnten innersekretorischen Erkrankungen steht jetzt die spezifisch wirksamen Sekrete zur Verfügung, während dies bei dem Thymus nicht der Fall ist. Dabei muss erwähnt werden, dass auch bei der Basedowschen Krankheit der Thymus häufig persistiert und hyperplasiert, und ebenso bei der Addisonschen Krankheit. Volland konnte auch bei 102 Epileptikern 24 mal Thymuspersistenz bei der Autopsie nachweisen.

Die Annahme, dass bei der Myasthenie der Thymustumor eine primäre Veränderung ist und die Muskelveränderungen als sekundär anzusehen sind, setzt voraus, dass der Thymustumor vor Auftreten der myasthenischen Symptome vorhanden sein muss. Ein Fall von Mann erfüllt diese Bedingung. Bei einer Patientin die an Myasthenie litt, wurde röntgenologisch ein faustgrosser Mediastinaltumor festgestellt. Ausserdem standen Röntgenbilder zur Verfügung, die ein halbes Jahr vor Auftreten der ersten myasthenischen Symptome angefertigt worden waren, und auch Aufnahmen aus der Zwischenzeit. Bei Dursicht der Röntgenbilder zeigte sich, dass der Mediastinaltumor lange vor dem Einsetzen der myasthenischen Symptome bestanden hatte, und hier in der Zwischenzeit stark gewachsen war. Da der Tumor gegen das hintere Mediastinum sich entwickelte, nahm Mann an, dass es sich nicht um ein Thymustumor handlen könne. Nach Gold widerspricht das allen bisherigen pathologisch anatomischen Erfahrungen, denn wenn bei einer Myasthenie eine Mediastinalgeschwulst vorgefunden wird, so handelt es sich immer um eine sogenannte lymphoepitheliale Thymusgesshwulst Die Autopsie dieses Falles, die von Bettinger ausgeführt wurde, ergab tatsächlich einen charakteristischen Thymustumor, bestehend aus einem epithelialen Reticulum mit eingestreuten Lymphocyten und Andeutungen von ganz vereinzelten Hassalschen Körperchen.

Viele Autoren erblicken in diesen Thymushyperplasien eine abnorme Konstitution im Sinne eines Status thymico-lymphaticus, der für die Entstehung der Myasthenie eine wesentliche Bedeutung haben soll. Man findet aber die diffuse Thymusvergrösserungen bei Myasthenie selten, in der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um

Thymustumoren, die pathologisch-anatomische Neubildungen darstellen. Fajersztajn hat daran gedacht, ob nicht die am Thymustod zugrunde gehenden Individuen verkappte Myastheniker seien, der recht dunkle Thymustod eine akute Myasthenie sein könne. Goldflam und Buzzard glaubten, es werde von den Geschwülsten ein Toxin produziert, das sich im Bewegungsapparat verankere, sogenannte Intoxikationstheorie von Goldflam. Ebenso nimmt Auerbach an, dass eine Noxe für die Degenerationserscheinungen an der Muskulatur verantwortlich ist, dass ein pathologisches Stoffwechselprodukt in die Blutbahn gelangt, das in der Muskulatur lymphocytäre Zellansammlungen hervorruft. Schmincke äusserte sich, dass der pathologisch veränderter Thymus durch lymphoexzitatorische Wirkung eine allgemeine lymphocytäre Infiltration hervorruft, denn Buzzard fand dieselben Lymphocytenanhäufungen auch im Herzen, in der Leber, in der Schilddrüse und in den Nebennieren, und neuerdings fand Zajewloschin die lymphocytäre Infiltrate erstmals auch im Zentralnervensystem, insbesondere im Hypothalamus. Ob diese Infiltrationen nach Schmincke durch lymphoexzitatorische Wirkung des Thymus autochthon entstehen, oder auf dem Wege über eine Lymphocytose im Blut zustandekommen, diese Frage lässt Schmincke offen. Pel sowie Harzer beobachteten eine Lymphocytose, die an den schlechten Tagen stärker war. Derigs und Kowalski sind der Ansicht, dass von dem gewucherten epithelialen Anteil des Tumors aus ein chemotaktischer Reiz auf die Lymphocyten ausgeübt wird, der ein sekundäres Einwandern derselben in das Gewebe veranlasst.

Es sei hier erwähnt, dass dieselbe Lymphzelleninfiltrationen in der Muskulatur in einer genügend grossen Anzahl von Fällen gefunden wurden, bei denen kein Thymustumor oder keine Thymuspersistenz vorliegen Der Thymusbefund kommt nur in 25 — 55% der Fälle zum Vorschein, während die lymphocytäre Infiltration der Muskeln einen typischen Befund bildet Harzer nimmt an, dass bei der Myasthenie eine primäre Erkrankung des inneren Stoffwechsels vorliegt, die zunächst Veränderungen an den Körpermuskeln hervorruft und sekundär eine das Krankheitsbild steigernde Veränderung der Thymusdrüse verursachen kann. Auf Grund der Marburg — Yosimura'schen Magnesiumtheorie wird von Nourry der Thymus als Magnesiumspeicher angesehen, so dass es bei einer Hyperplasie des Thymus zu einer Hypermagnesiumämie kommen soll, und so ein Zusammenhang mit der thymogenen Theorie konstruiert.

Goldflam gab bereits in einem Fall von Myasthenie Thymussubstanz, ohne aber einen günstigen Erfolg zu sehen. Link hat in dieser Richtung Versuche mit negativen Resultaten angestellt. Er hat einem Kaninchen eine Zerreibung des frischen Thymus eines anderen eingeflösst, ohne sichtlichen Erfolg. Einem anderen Kaninchen wurde ein frischer Thymus unter die Haut genäht, es war aber keine geringste Spur von myasthenischen Erscheinun-

gen zu beobachen. Nachdem es nach 27 Tagen getötet wurde fanden sich in zahlreichen Muskeln keine Anhäufungen von Zellen. Neuerdings versuchten Vecchi und Gold Ratten durch wiederholte intramuskuläre Einpflanzungen steril entnommener und in kleine Stückchen zerteitler Rattenthymus zu hyperthymisieren. An diesen Tieren sowie an unbehandelten Kontrolltieren wurden Ermüdungsversuche angestellt. Es zeigten sich keinerlei Unterschiede zwischen der Ermüdbarkeit der Versuchstiere und der Kontrolltiere.

Gegenüber diesen negativen Ausfällen der obengenannten Versuche wurde auf Grund der Untersuchungen des Berner physiologischen Instituts (Asher und seine Schüler) neben einen das Wachstum anregenden Thymusextrakt Thymokreszin ein zweiter Thymusextrakt hergestellt, der die Muskelermüdung beeinflusst. Dass Beziehungen zwischen Thymus und Muskeltätigkeit bestehen, haben zum ersten Male Müller und del Campo bekannt gegeben. Sie zeigten am Frosch und am Säugetier, dass, wenn nach mehr oder weniger andauerender Muskeltätigkeit die Symptome der Ermüdug auftraten, die Injektion von selbsthergestellten Thymusextrakten oder von Thymoglandol entweder eine wesentliche Erhöhung der Kontraktionen herbeiführte oder zum mindesten das Eintreten der Ermüdung verzögerte. Somit war gezeigt worden, dass in dem Thymus ein Stoff vorhanden ist, der der Muskelermüdung entgegenwirkt. Die von Müller und del Campo aufgefundenen Tatsachen wurden von Thurner im Wesentlichen bestätigt. Thurner behauptet, dass es ein inneres Sekret der Thymusdrüse sei, und dass durch Injektion in die Blutbahn eine deutliche Erhöhung der Leistugsfähigkeit des ermüdeten quergestreiften Muskels beim Warmblüter zu ezielen ist. Besonders wirksam zur Erzielung der obengenannten Resultate ist der alkoholische Extrakt des Thymus. Sein wirksames Prinzip ist thermostabil und spezifisch, denn andere alkoholische Organextrakte rufen eine derartige Wirkung nicht hervor. Das auch in dem Thymus vorhandene, alkohollösliche Cholin ist mit der wirksamen Substanz nicht identisch. Es handelt sich wahrscheinlich nicht um ein Kunstprodukt, sondern um ein Hormon. Neuerdings bestätigen Held und Rosemann, dass durch Thymoglandol oder selbsthergestellten Thymusextrakt, die Ermüdung eines arbeitenden Muskels aufgehalten wird oder zu einer andaurenden Erholung führen kann. Er konnte eine durch elektrische Reizung hervorgerufene und nicht zu weit vorgeschrittene Muskelermüdung aufheben und den Muskel gegenüber elektrischen Reizen wieder ansprechbar machen. Klose und Vogt fanden bei thymektomierten Hunden rasche Ermüdung und Abnahme der Bewegungskraft der Muskulatur bis zu leichten Paresen.

Ein viel entscheidenderer Beweis für die primäre pathogenetische Bedeutung der Thymusgeschwulst wäre erbracht, wenn es gelänge die Myasthenie durch Exstirpation von solchen Thymustumoren zu heilen. In der Literatur ist ein Fall von Schuhma-

cher bekannt, bei dem ein Basedow mit myasthenischen Symptomen vorlag, der durch die von Sauerbruch ausgeführte Extirpation einer grossen hyperplastichen Thymus vom Halse her sich besserte, und bei dem sich eine stetig fortschreitende Rückbildung der myasthenischen Symptome erzielen liess. Die vor der Thymektomie vorhandene Lymphocytose nahm allmählich bis zum Normalwert ab. Schmincke erklärt dies mit dem Wegfall der lymphoexzitatorischen Wirkung des hyperplastischen Thymus. Diese Operation blieb bisher vereinzelt, denn es handelt sich meistenteils nicht um Hyperplasien des Thymus, sondern um Thymustumoren, die vom Halse her nicht entfernt werden können, und als einziger Weg das vordere Mediastinum übrig bleibt. Die Thymusgeschwulst ist dazu strahlenresistent, doch berichtet Hugo Mella, dass er durch Bestrahlung der Thymusdrüse Heilung der Myasthenie erzielt hat. Was den berechtigen Einwand anbelangt, dass nicht in allen Fällen von Myasthenie Thymusveränderungen vorgefunden werden, sagt Gold, dass einerseits die Zahl der Beobachtungen mit positivem Tumorbefund in den letzten Jahren erheblich zugenommen hat, und andererseits darauf verwiesen werden muss, dass bei der Ostitis fibrosa generalisata noch im Jahre 1925 Epithelkörperchenveränderungen in 78% der Fälle vermisst wurden, während die moderne Chirurgie sie heute in 100% vorfindet.

Hinweise auf andere endokrine Zusammenhänge bei der Myasthenie sind in der Literatur zahlreich. G. Marinesco und seine Mitarbeiter, Biermann und Scharapow, Salmon Alberto und viele andere Autoren sind geneigt in der Nebenniereninsuffizienz die Ursache der Myasthenie zu sehen. Die Versuche von v. Arvay und Verzár haben einen engen Zusammenhang zwischen Nebennierenfunktion, Muskelermüdbarkeit und Muskelstoffwechsel erwiesen. Ochoa fand eine grosse Ermüdbarkeit der Muskeln nach Nebennierenentfernung, die Arbeitleistungsfähigkeit sank auf 40% gegenüber der Norm. Kühl hat in einer Reihe von Untersuchungen am Meerschweinchen festgestellt, dass die Ermüdung des Muskels durch elektrische Reize schneller bei dem nebennierenlosen als beim Normalen Tier eintritt. Wenn man aber diesen nebennierenlosen Tieren Einspritzungen von Nebennierenextrakt macht, verschwinden ihre Ermüdungserscheinungen. Lapicque und Larrier haben gezeigt, dass das Adrenalin die Ermüdung aufhebt und die vergrösserten Chronaxien des ermüdeten Muskels auf ihren normalen Wert zurückbringt. Hion untersuchte die Nebennieren bei experimentell erschöpften Tieren und fand in allen Fällen ein allgemeines Ödem, eine Vermehrung der Zellen des Nebennierenmarkes, eine Infiltrafion mit eosinophilen Leukocyten, eine Hyperämie, zahlreiche Mitosen und Missbildungen der Kerne. Houssay und Lewis fanden bei Hunden keine Asthenie nach Entfernung des Nebennierenmarkes, während sie nach Extirpation der Nebennierenrinde auftrat. Diese Versuche sprechen für die Rolle der Nebennierenrinde bei der Ermüdung, während Hion Veränderungen an den Nebennierenmark gefunden hat.

Marinesco, Sager und Kreindler erzielten mittels Nebennierenextrakt eine Besserung der Krankheit. Der Nebennierenextrakt erhöht den Widerstand der Kranken gegenüber der Ermüdung, und Myastheniker die nicht imstande waren, herumzugehen, konnten nach dieser Behandlung ihre Beschäftigung wieder aufzunehmen. Diese Tatsache ist von vielen Autoren bestätigt worden (Pierre Marie, Raymond u. a.). Kacenelson, Maurachi, Biermann und Scharapow beobachteten eine bedeutende Besserung der Krankheit nach Adrenalininjenktionen (0.3 ccm Solutionis Suprarenini 1:1000 pro die). Weiss dagegen berichtet über eine ungünstige Wikung des Adrenalins auf den Zustand der Myastheniker sowie über einen Anstieg der Chronaxien nach Adrenalininjektionen. Bei Schranke fielen die Adrenalinkuren erfolglos aus. Stern fand bei Myasthenie Pigmentationen der Haut, die als ein Symptom einer Nebennierenerkrankung zu deuten ist. In der Literatur sind Fälle bekannt, bei denen eine Kombination der Myasthenie mit Morbus Addisoni bestand. Fernerhin betont Marienesco, ist sowohl die Asthenie als auch die arterielle Hypotension ein Hauptsymptom des Morbus Addisoni, der Insuffizienz der Nebennieren, und diese beiden Symptome finden sich beständig bei der Myasthenie, was auf die Beziehung dieser Erkrankung in den Nebennieren hindeutet Curschmann beobachtete bei Myastheniker eine auffallend geringe Reaktion auf Suprarenininjektion, sowohl bezüglich des Blutdruckes, als auch des Blutzuckers, beide wurden durch das Adrenalin nicht oder sehr vermindert alteriert.

Für die Dysfunktion der Nebennieren sprechen bei der Myasthenie, ausser den klinischen Ercheinungen und den experimentellen Untersuchungen, die autoptisch wahrgenommenen pathologisch-anatomischen Veränderungen der Nebennieren. Biermann und Scharapow fanden bei der Sektion von Myasthenikern eine Atrophie der Nebennieren, insbesondere eine Verkleinerung der Marksubstanz Bei der mikroskopischen Untersuchung ist in der Rindensubstanz keine strenge Unterscheidung der drei Zonen möglich. Das Verhältnis der Marksubstanz zur Rindensubstanz beträgt kaum 1:3, und die Markzellen sind geschrumpft und färben sich schwach. Andere Autoren fanden demgegenüber an der Rindensubstanz häufigere Veränderungen als an der Marksubstanz. Tietz fand neben einer Hyperplasie der Thymusdrüse ein Adenom der Nebenniere und hebt hervor, dass zu Lebzeiten das Adrenalin das einzige Mittel war, das die Schwäche zeitweise zu beheben vermochte. Nach Marinesco, Sager und Kreindler dient das Sekret der Nebennieren als Katalysator in den fermentativen Stoffwechselprozessen des Muskels, und seine Veränderungen haben eine Rückwirkung auf diese Prozesse und verursachen auf diese Weise das Zustandekommen der myasthenischen Erscheinungen. Zum Beispiel ist der Phosphagengehalt der bei dem Energieumsatz des Muskels eine Rolle spielt, volkommen von den Neben-

nieren abhänging, was neuerdings durch Ochoa und Grande bewiesen wurde. Sie haben nämlich auf Grund von Versuchen gezeigt dass die Phosphagenabnbhme nach der Nebennierenentfernung eine spezifische Folge des Nebennierenausfalles ist.

Zahlreiche Autoren sprachen sich für einen Zusammenhang der Myasthenie mit der Schilddrüse aus. Kalischer, Oppenheim, Loeser und Csiky sahen bei der Myasthenie die Symptome der Basedowschen Krankheit, insbesondere Exophthalmus. Goldflam sah häufig das Graefesche Symptom. Lewandowsky, Fujii, Charcot und Marinesco berichten über das Vorkommen einer Struma bei Myasthenie. Andersmals sah man bei ausgesprochenem Basedow myasthenische Erscheinungen. Schütz fand bei fünf Fällen von Basedowscher Krankheit ähnliche Infiltrationsherde in der Muskulatur, wie man sie bei der Myasthenie findet. Er nimmt daher eine Verwandtschaft beider Krankheiten an. Tobias und Stein beschreiben Fälle, bei denen Basedow mit Myasthenie und Tetanie vereint waren. Neuerdings berichten Reuter, Trömer. Vedsmand und Krahmer über hyperthyreotische Zustände mit Struma, Exophthalmus, Schlaflosigkeit und Tachykardie, die sie bei Myasthenie gefunden haben, Marinesco schreibt ausser der Nebenniere der Schilddrüse einen Einfluss auf die Sfoffwechselstörungen bei der Myasthenie zu. Curschmann fand eine Erhöhung des Grundumsatzes bei Myasthenikern von 24—28 proz. Kacenelson, Sakomato u. a. erzielten bei Kombination der Myasthenie mit thyreotoxischen Erscheinungen Besserung der Krankheit mittels Thyreoidin.

Auch bezüglich der Keimdrüsen fand man Zusammenhänge mit der Myasthenie. Man stellte ein gemeinsames Vorkommen der Myasthenie mit sexuellem Infantilismus fest. Curschmann sah bei einer Autopsie eine Aplasie der Genitalien. Reuter beobachtete das Auftreten der Myasthenie einige Zeit nach doppelseitiger Ovariektomie. Curschmann, Reuter, Alter und Osnato berichten über die auffallende Tatsache, dass alle weibliche Patientinnen im Laufe der Krankheit an Menstruationsstörungen litten. Da diese Menstruationsanomalien erst während oder kurz vor der Krankheit auftraten und mit zunehmender Besserung wieder verschwanden, liegt es nahe, sie in Beziehung zu der Myasthenie zu bringen. Curschmann und Auerbach beobachteten das Auftreten der Krankheit nach der Klimax, oder ab und zu eine Verschlimmerung des Zustandes mit Eintreten des Klimakteriums. In dem Fall von Auerbach ist dem Manifestwerden der Myasthenie ein Quinkesches Ödem vorausgegangen. Kacenelson berichtet über Myasthenie mit gleichzeitigen osteomalazieformen Schmerzen. Wolf berichtet über einen Fall von Myasthenie der im Anschluss an eine Geburt auftrat, und vor jeder Menstruation sich verschlimmerte. Durch parenterale Verabreichung von Ovarialextrakten wurde eine deutliche Remission erzielt. Auffällig war, dass jedesmal im unmittelbaren

Anschluss an die Einspritzung eine deutliche Besserung der Beschwerden einsetzte. So schwanden für diese Zeit besonders das Doppelsehen und die Schluckbeschwerden. Sézary beobachtete seinerzeit bei männlichen Patienten Besserungen mittels Hodenextrakten. Neuerdings nimmt er aber an, dass es sich hierbei nicht um eine spezifische endokrine Wirkung handelte, sondern sehr wahrscheinlich um eine Protëinkörperwirkung. Hierfür spricht die Tatsache, dass die erzielte Wirkung im Verhältnis zur Höhe des Fiebers stand. Deuticke sah auch eine Steigerung der muskulären Leistungsfähigkeit beim Menschen nach Injektion von Hodenextrakten und glaubt hierhin eine spezifische Wirkung zu sehen. Hun erwähnte eine Entstehung der Krankheit während der Gravidität in neun eigenen Fällen. Goldflam dagegen beobachtete eine an Myasthenie leidende Kranke, deren Zustand sich während dreier Schwangershaften vorübergehend in solchem Masse besserte, dass die Kranke äusserte: „sie müsse immer schwanger sein, um gesund zu bleiben."

Im Zusammenhang mit den Störungen der inneren Sekretion messen viele Autoren auch der Hypophyse eine Rolle bei der Myasthenie bei. Pierre Marie, Marinesco, Sézary, Landouzy sowie Patrzek heben ausser der Nebennieren-eine Hypophyseninsuffizienz hervor. Tilney sowie Herzog fanden ein Adenom der Hypophyse. Deuticke berichtet, dass ein Schwund oder eine Zerstörung des Hypophysenvorderlappens häufig eine Muskelschwäche verursacht. Er exstirpierte die gesamte Hypophyse bei Fröschen, und die eintretende Muskelschwäche behandelte er mit Erfolg mit Hypophysenextrakten (Vorderlappen— und Hinterlappenextrakte). Bei diesen hypophysektomierten Tieren stieg bei der Behandlung die verlorengegangene Leistungsfähigkeit der quergestreiften Muskeln deutlich an. Simon berichtet neuerdings über zwei Fälle, bei denen durch tägliche subkutane Injektionen von Hypophysenvorderlappenextrakt innerhalb von wenigen Tagen die Symptome behoben werden konnten. Aussetzen der Injektion führte in einem Falle zum Rückfall. Auch Sézary erzielte seinerzeit Besserung der Krankheit mittels Hypophysenextrakten, jetzt aber nimmt er selbst an, dass es sich um eine Protëinkörperwirkung gehandelt habe.

Auch Leberstörungen werden als Ursache der Krankheit angesehen. Kauffmann kam auf Grund von Stoffwechseluntersuchungen zu der Annahme, dass es sich um eine von der Leber ausgehende Intoxikation handle. Er konstatierte bei Myasthenikern, dass an Ruhetagen die Stickstoffausscheidung geringer war als an Tagen mit lebhafter körperlicher Arbeit. Ferner fand er bei Bewegungen eine Ausscheidung von Milchsäure, vermehrte Ammoniakbildung neben Verminderung des Harnstoffes und Vermehrung der zweifach sauren Phosphorsäure im Harn. Zuweilen fand er Gallensäuren im Urin, Ergebnisse, die nach seiner Ansicht auf eine Erkrankung der Leber im Sinne einer biliären Cirrhose deuten.

Boldt fand bei der Autopsie eines Myasthenikers eine Lebercirrhose. Aus den Untersuchungen von Reuter und Zimmermann geht weiter hervor, dass der Kohlehydratumsatz in der Leber gestört ist. Dies zeigte sich bei Milchsäurebelastungsproben. Bei Gesunden steigt nach Belastung mit Milchsäure der Milchsäurespiegel im Blute nicht an, beim Myastheniker dagegen findet sich eine Erhöhung. Da die Verarbeitung der Blutmilchsäure fast ausschliesslich eine Funktion der Leber darstellt (Beckmann, Geiger, Dresel und Himmelweit), so deutet der Befund der Erhöhung des Milchsäurespiegels im Blute beim Myastheniker bei der Belastungsprobe auf eine Störung des Kohlehydratumsatzes in der Leber hin. Mohr beschrieb Myasthenie bei Bantischer Krankheit. Vedsmand meint, dass das primum movens der Krankheit nicht in der Insuffizienz eines einzigen Organs zu suchen ist, dass man vielmehr ätiologisch eine pluriglanduläre Insuffizienz annehmen müsse.

Viele Autoren der älteren Literatur wollten die Myasthenie als Ausdruck einer Allgemeininfektion oder—intoxikation des Organismus ansehen. Einige haben eine Nierenaffektion, aus der infektiöses Material in den Kreislauf gelange angeschuldigt. Oppenheim und Sossedorf: eine Nierengeschwulst, Strümpell: miliare Tuberkel der Nieren, Sossdorf: parenchymatöse Nephritis, Dreschfeld: Granularatrophie der Nieren. Andererseits wurde, abgesehen von den Thymustumoren, Tumoren verschiedener Art hervorgehoben. In einem Falle von Goldflam, bei dem die in vivo ausgeführte Probeexzision aus dem Muskel die bekannte lymphoidzellige Infiltration der Muskeln ergab, deckte die Autopsie später ein Lymphosarkom der Lunge auf, die Goldflam nachträglich die lymphoiden Infiltrationen als Metastasen dieses Tumors ansprechen lässt. Diese Auffassung lässt sich nicht mit unseren heutigen Kenntnissen vereinen, denn bekanntlich führen Lymphosarkome rasch zum Tode, während er in dem erwähnten Falle erst nach vielen Jahren eintrat. Senator beobachtete multiple Myelome, Dreschfeld: Dermoidcysten des Ovariums. Christiansen hat einen Fall von basilarem Hirntumor mit typischem myasthenischen Syndrom beobachtet. Hingston fand bei der Myasthenie Diabetes mellitus, Steinert Diabetes insipidus, Mendel tuberkulöse Belastung und Abnormität des Herzschlages. Auch Senator und Grocco berichten über Herzstörungen.

Die Myasthenie wurde darum als Folge einer toxischen Einwirkung angesehen. Hoffmann, Albertoni u. a. bemerken, dass die myasthenischen Erscheinungen auf einer Autointoxikation mit so kleinen Stoffmengen beruhe, die auf rein chemischem Wege kaum nachzuweisen wären. Barrada nimmt neben der Intoxikation eine Mangel an Katalase an, so dass der Oxydationsprozess in den Geweben unvollkommen abläuft.

In der älteren Literatur wird auch von vielen die Wirkung

von Infektionen angenommen. Von einem gehäuften Auftreten berichtet Goldflam, der drei Fälle zu gleicher Zeit beobachtete. Curschmann fand Myasthenie bei Ehegatten. Marinesco beschrieb das Vorkommen der Myasthenie bei zwei Schwestern. Es sind dies Zufälle, da sonst von epidemieartigem Auftreten nicht die Rede ist, da es keine exogenen Ursachen der Krankheit, sondern nur endogene gibt. Im Anschluss an mannigfache Infektionen, Influenza (Remak), Appendicitis, Angina (Prässler), Scharlach (Campbell), Gonorrhoe (Raymond und Lejonne), Typhus (Sinkler), Lues (Hunter), Erkältung, kalte Bäder und Blutverluste (Sänger, Buzzard, Montesano), Poliomyelitis (Oppenheim, Sänger), und Gelenkrheumatismus (Stiefel), wurde Myasthenie beobachtet, aber ein ursächlicher Zusammenhang lässt sich bei der relativen Seltenheit der Erkrankung nicht nachweisen. Hun und Blumner schätzen das Vorkommen von Infektionen in der Anamnese auf 20% der Fälle. Diese Schädigungen können wirklich nur auf Grund einer bereits vorhandenen Krankheitsanlage gewisse Wirkungen entfalten.

Gelegentlich erinnert nach Curschmann das myasthensche Maskengesicht zusammen mit Ptose und Extremitätenschwäche an die postencephalitischen Zustände. Der Postencephalitis fehlen aber stets nach seiner Ansicht die Kardinalsymptome der Myasthenie, die Ermüdungsschwäche (Apokamnose nach Goldflam) und die elektrische myasthenische Reaktion. Dies wurde von Grossman bestritten, denn er hat in drei Fällen von Postencephalitis die typische elektrische myasthenische Reaktion gefunden. Gerstmann, Sarbo, Fattovich, Stern, Calligaris u. a. haben myasthenische Symptome bei der Encephalitis epidemica beschrieben. Démètre, sowie Fattovich wollen die Ätiologie der Myasthenie in Beziehung zur Encephalitis epidemica, der letztere auch noch in Beziehung zuz Poliomyelitis epidemica und Polioencephalomyelitis setzen. Calligaris ist geneigt die Myasthenie als eine Affektion des extrapyramidalen Systems anzusehen. Er unterscheidet drei Funktionen dieses Systems. eine tonishe, eine kinetische und eine asthenische. Für diese Auffassung sprechen nach Calligaris die Tatsachen, dass die Asthenie ein häufiges Symptom der Pseudosklerose, der Wilsonschen Krankheit, der striären Hemiparese und des Parkinsonismus ist. Barrada fand nämlich in einem akut verlaufenen Falle bei der anatomischen Untersuchung ausgesprochene Verfettungen der Ganglienzellen des extrapyramidalen Systems.

Querido spricht in mehreren Arbeiten von einer Perivasculitis chronica proliferans als Grundlage des Leidens. In Herz, Niere, Leber, Schilddrüse, in einigen Skelettmuskeln und in einigen Teilen des Zentralnervensystems fand Querido eine Vasculitis und Perivasculitis, die hauptsächlich die Kapillaren und Praekapillaren betraf, während in den Muskeln und im Herzen auch grössere Blutgefässe befallen waren. Querido ist darum der Ansicht,

dass die Myasthenie auf einer primären chronischen Blutgefässerkrankung beruht. Reuter und Zimmermann fanden auch bei der Capillarmikroskopie Veränderungen an den Kapillaren, die ihrer Ansicht nach vielleicht Ausdruck einer endokrinen Störung sind.

Das auffallend häufige Zusammentreffen von Bildungshemmungen und kongenitalen Entwicklungsstörungen mit Myasthenie, ferner das gelegentliche familiäre Auftreten führte dazu, die Krankheit als direkte oder indirekte Folge einer kongenitalen Minderwertigkeit anzusehen. Oppenheim beobachtete das gleichzeitige Vorkommen von Polydaktylie, Gaumenspalte, Verdoppelung des Zentralkanals und Ptosis congenita. Goldflam sah Myasthenie bei einer Hemiatrophia faciei, Knoblauch bei einem Manne mit Gynaekomastie, Curschmann und Hedinger bei Infantilismus, Mikrognatie, Hyperplasie der Lungen und Aplasie der Genitalien. Marinesco hat Myasthenie bei zwei Schwestern beobachtet. Herr Professor R. Bing hebt in ätiologischer Beziehung die konstitutionelle Minderwertigkeit hervor und nimmt an, es dürfte sich bei der Myasthenie um eine angeborene Minderwertigkeit des Muskelsystems handeln, wofür auch die Vergesellschaftung der Erkrankung mit der gleichfalls auf endogener Grundlage sich entwickelnden Dystrophia musculorum progressiva spricht. Dieser Ansicht stimmen Curschmann, Levi, Hellich und viele andere bei.

Die Anhänger der Intoxikationstheorie weisen darauf hin, dass ein von Geburt aus minderwertiger Organismus viel leichter durch toxische Stoffe geschädigt wird, was die Auffassung der ätiologischen Beziehung von der Toxinwirkung bei der Myasthenie stützen soll. Das Verhalten der Leukocyten bei solchen Patienten, die an schlechten Tagen bis zur doppelten Zahl gegenüber den guten Tagen anstiegen, zum Beispiel 14.000 gegen 7.000 in 1 cmm. Blut, lässt auf das zeitweise Kreisen von Giften im Blute schliessen (Pel). Herzog will die Infiltrationen bei der Myasthenie, die weder als Zeichen einer Entzündung noch als Tumorenversprengungen aufgefasst werden können, als ein Zeichen fehlerhafter Entwicklung ansehen. Knoblauch nahm, wie erwähnt, eine primäre chronisch - degenerative Myositis an, entstanden aus einer Entwicklungshemmung der Muskulatur, bei der es zu dem schon oben bemerkten Überwiegen der hellen Fasern kommt, die seiner Ansicht nach vermehrte Milchsäure produzieren, die die myasthenische Acidosis verursacht.

Alter und Osnato fanden multiple Lymphdrüsenschwellungen, Schwellungen des lymphatischen Rachenrings, sowie der lymphatischen Apparate des Darms und der Milz. Andere Autoren erwähnten ferner Veränderungen des Blutbildes. Pel sowohl wie Sitsen haben eine Hyperleukocytose gefunden, E. Meyer, de Montet und Skop eine Mononukleose, Harzer sowie Pel eine Lymphocytose, so dass an ein Zusammenhang von Myasthenie und Status lymphaticus gedacht wurde.

Eine neuropathische Disposition der Myastheniker betont Oppenheim, Eisenlohr, Hun, Fajersztajn u, a. Oppenheim macht auf die Kombination mit Migräne aufmerksam. Im Falle von Eisenlohr schlossen sich die Lähmungsattacken unmittelbar an die Migräneanfälle an. Diese Autoren legen auch Wert auf den häufigen Nachweis von nervösen Erkrankungen bei den Ascendenten und Geschwistern. Nach der Statistik von Hun wurde nervöse Belastung in 37% der Fälle gefunden.

In ätiologischer Beziehung werden häufig Überanstrengungen körperlicher und seelischer Art in der Anamnese erwähnt (Sossedorf, Fajersztajn, Buzzard, Pel, Raymond und Lejone). Pel glaubt, dass eine hochgradige, langdauerende Überanstrengung bei grosser seelischer Erregung oft die Ursache der Myasthenie darstellt, indem der Zellstoffwechsel, wenn er einmal durch Überanstrengung alteriert sei, diesen Zustand unter Umständen beibehalten könne. Nach Raymond und Lejonne kommt die Überanstrengung teils direkt, teils auf dem Umwege über die innere Sekretion als wesentlicher ätiologisher Faktor in Betracht. Curschmann dagegen bemerkt aber, dass die enormen Strapazen des Weltkrieges keine Steigerung der Myastheniemorbidität zur Folge gehabt haben. Man darf die Rolle exogener Faktoren wohl gering achten. Harzez betont, dass die Gemütserregungen, denen nicht selten in der Literatur bei der Myasthenie begegnet wird, in Anbetracht der mikroskopischen Befunde im Muskel kaum als ätiologischer Faktor in Betracht gezogen werden könne.

Mc Alpine bezog einen Standpunkt, der von einer grossen Reihe anderer Autoren aufgegriffen wurde, nämlich einer Aufteilung der Myasthenie in verschiedene Syndrome mit wechselnder Ätiologie und pathologische Anatomie.

In den letzten Jahren hat die Theorie von einer Erkrankung des vegetativen Nervensystems bei der Myasthenie viel Anerkennung gewonnen. Marinesco spricht von einer Gleichgewichtsstörung im vegetativen System, von einer vegetativen Dystonie. Biermann und Scharapow fanden degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen des Sympathicus, denen zur Lebenszeit auch klinische Zeichen einer Sympathicushypotonie entsprachen. Curschmann und Kacenelson sprechen von einer Sarkoplasmakrankheit und einer Dysfunktion der des Sarkoplasmabeherschenden Sympathicus-Parasympathicus-Zentern im Zwischenhirn.

Die doppelte Innervation, die motorische und vegetative des quergestreiften Muskels wurde auf morphologischem Gebiete zuerst von Boecke ausführlich beschrieben. Boecke bemerkte an quergestreiften Muskeln zwei Endplatten, ein grosses netzartiges Gebilde, welches sich bis zu den markhaltigen Fasern verfolgen lässt, die motorische Endplatte, und ein kleines schlingenartiges Gebilde, welches bis zu den marklosen sympathischen Fasern verolgt werden konnte. Er kam so zum Schlusse, dass die querge-

streiften Muskelfasern doppelt durch voneinander unabhängige Nervenendigungen innerviert werden. Diese Veröffentlichung von Boecke hat verständlicherweise das Interesse der Physiologen hervorgerufen. De Boer u. a. konnten experimentell nachweisen, dass die quergestreifte Muskulatur in zweifacher Weise innerviert wird. De Boer hat nachgewiesen, dass nach der Durchtrennung der Rami communicantes, der Muskeltonus der Extremität verschwindet, und zwar auf dieselbe Weise und in demselben Grade wie nach Durchschneidung des Nervus ischiadicus. Aus dieser Tatsache schloss er, dass der Tonus der willkürlichen Muskeln auch von sympathischen Fasern innerviert sein müsse. Ken Kuré und seine Mitarbeiter haben auch festgestellt, dass der Zwerchfelltonus durch die Exstirpation der sympathischen Fasern, die vom Ganglion coeliacum nach dem Zwerchfell hinziehen, deutlich herabgesetzt wird, und nahm dabei an, dass der Zwerchfelltonus durch sympatische Fasern versorgt wird. Frank hat behauptet, dass der Muskeltonus hauptsächlich von parasympathischem Charakter ist. Neuerdings hat Mies nachgewiesen, dass die roten und weissen Muskeln einen Unterschied hinsichtlich der Versorgung ihres Tonus zeigen. Der Tonus der roten Muskeln wird durch den Sympathicus unterhalten, der Tonus der weissen Muskeln durch den Parasympathicus. Die Ansichten der verschiedenen Autoren gehen bis jetzt noch weit auseinander.

Eine Reihe von Untersuchungen vieler Forscher zielt dahin, den direkten Einfluss des Sympathicus auf die Ermüdung des quergestreiften Muskeln zu beweisen. Orbeli und seine Mitarbeiter haben gezeigt, dass die Reizung des Sympathicus den Eintritt der Ermüdung verzögert. Diese Reizung verursacht eine vorübergehende Erholung des ermüdeten Muskels. Orbeli ging von der Annahme aus, dass die verschiedenartigen Wirkungen des autonomen Nervensystems bei dem Herzmuskel auch bei der Funktion der Skelettmuskulatur nachweisbar sein könnte, und schon seine ersten Versuche haben deutlich den Nachweis des Einflusses der Sympathicusreizung auf die Leistungsfähigkeit und Erregbarkeit des Skelettmuskels erbracht. Zu positiven Resultaten, in dem Sinne wie Orbeli die Frage gelöst zu haben glaubt, kam auch Nakanischi. Auf Grund seiner Versuche wurde sichergestellt dass der Sympathicus beim quergestreiften Muskel die Muskelkontraktion zu fördern imstande ist, auch wenn er selbständig keine Muskelkontraktionen auszulösen vermag.

Erneute Untersuchungen von Maibach haben die Beobachtungen und Auffassungen von Orbeli vollkommen bestätigt. Er fand weiterhin, dass durch Adrenalin, als ein sympathotropes Mittel, die Ermüdung am Froschmuskel eine Zeitlang zurückgedrängt, die Leistungsfähigkeit erhöht und die Erholung beschleunigt wird, und zwar genau in gleicher Weise wie bei Reizung des Nervus Sympathicus selbst. Marinesco fand gleichzeitig, dass Ergotamin, ein den Sympathicus lähmender Gift, die myastheni-

schen Erscheinungen verschlimmert. Labhart untersuchte die Art und Weise, wie diese Wirkung des Sympathicus auf den ermüdeten Muskel zustande kommt. Es findet einen Unterschied zwischen der Erholung durch Sympathicusreizung und derjenigen, die man bei Verminderung der Reizfrequenz erhält. Die Sympathicusreizung verursacht eine Beschleunigung der Restitutionsvorgänge im ermüdeten Muskel (Labhart, Stein).

Da Ermüdung wahrscheinlich durch Ansammlung von Ermüdungsstoffen in der Muskelfaser hervorgerufen wird, könnte man annehmen, dass Sympathicusreizung die Fortschaffung der Milchsäure erleichtert Dies kann man aber nicht der durch die Sympathicusreizung veränderten Sauerstoffversorgung zuschreiben, da bei den Experimenten von Orbeli die Zirkulation unterbunden war. Ginezinsky hat eine Sympathicuswirkung auch an Präparaten, die in einer reinen Wasserstoffatmosphäre gehalten wurden beobachtet, was einen Einfluss der Sympathicusreizung auf die nicht oxydativen Muskelprozesse vermuten liesse. Dies könnte mit Hahns Ergebnissen über die Erholungsvorgänge im Muskel, die den Erholungsablauf zwar als an die Intaktheit der Fibrillen aber nicht unbedingt an die oxydativen Prozesse gebunden erwies, übereinstimmen. Andererseits aber haben Orbeli, Stepanoff und Krestownikoff bei Sympathicursreizung eine Steigerung der oxydativen Prozesse beobachtet. Man könnte auch annehmen, dass bei Sympathicusreizung die Ermüdungsstoffe besser austreten, der Versuch mit Adrenalin aber, lässt dieses ausschliessen.

Gemäss den Untersuchungen von Magnus-Alsleben und Hoffmann hat der Sympathicus einen Einfluss auf den Muskelstoffwechsel. Nach ihren Beobachtungen verursacht die Exstirpation des Sympathicus nicht nur eine Gefässdilatation im Muskel, sondern sie ändert auch seinen Stoffwechsel in der Weise, dass das Ammoniak und die Milchsäure vermehrt und das Lactacidogen vermindert wird, und zwar nicht infolge vasculärer Veränderungen, sondern durch direkte Nervenwirkung. Wertheimer und Hoffmann haben eine Einwirkung des Sympathicus auf den Glykogengehalt des Muskels festgestellt. Beattie und Milroy haben gefunden, dass das Adrenalin als sympathicotropes Mittel die synthetischen Prozesse, den Milchsäure - Hexosephosphatmechanismus beeinflusst. Lapicgue und Larrier haben gezeigt, dass Adrenalin die Chronaxie des ermüdeten Muskels herabsetzt, was dafür spricht, dass das Adrenalin irgendeine auf die Fortschaffung der Ermüdungsstoffe hat. Nach Magnus-Alsleben weist ein Muskel, der nicht mehr unter normaler sympathischer Innervation steht, dieselben Stoffwechselveränderungen auf wie ein ermüdeter Muskel. Nach Fultan übt der Sympathicus eine fördernde Wirkung auf den ermüdeten Skelettmuskel dadurch aus, dass er entweder ein Freiwerden der im Muskel verfügbaren Puffersubstanzen oder eine Änderung des Milchsäure — Hexose-

phosphatgleichgewichtes bewirkt, so dass eine Resynthese von Milchsäure in Glykogen stattfindet.

Pathologisch-anatomische Beweise für die vegetative Hypothese haben Biermann ud Scharapow erbracht. Sie fanden ausser den Nebennierenveränderungen weitgehende Veränderungen an dem Sympathicus. Die Zellen der sympathischen Ganglien waren geschrumpft mit zerklüfteten Rändern. Das Zellprotoplasma war trübe, enthielt eine Menge grober Körnchen und eine abnorme grosse Menge von grünlichbraunem Pigment (nach Nissl gefärbt). Die Kerne waren in vielen Zellen nicht zu unterscheiden. Waren die Kerne erhalten, so waren sie von ihrer zentralen Stelle verdrängt. Das Bindegewebsgerüst der Ganglien war hyperplasiert. Weiterhin spricht für die Annahme einer vegetativ-nervösen Muskelstörung die auffallend günstige, prompte Wirkung des Sympathicusreizmittels Ephedrin auf die myasthenische Ermüdbarkeit. Harriet Edgeworth, die selbst an Myasthenie leidet, berichtet über ganz wesentliche Besserung ihr eigenen Krankheit durch tägliche Gaben von 0,05 gr. Ephedrin.

Marinesco, der hauptsächlich den Beweis zu erbringen sucht, dass die Myasthenie auf einer Affektion des vegetativen Nervensystems beruhe, hat verschiedene Experimente zum Nachweis der myasthenischen Störungen am Muskel des Myasthenikers ausgefürht. Er hat die Plethysmographie für das Studium der Zirkulation in den Muskeln während ihrer Kontraktion angewandt und hat festgstellt, dass vasomotorische Störungen in den myasthenischen Muskeln sich vorfinden. Es zeigte sich, dass eine vollkommene Umkehr der plethysmographischen Kurve stattfindet. Bei dem Myastheniker lässt sich bei der Kontraktion eine Blutdrucksenkung konstatieren, während beim normalen Menschen die willkürliche Muskelkontraktion von einer Blutdrucksteigerung begleitet wird. Dieses Phänomen wird beim Myastheniker durch eine Vasodilatation hervorgerufen, während in der Norm eine Vasoconstriction erfolgt. Der oculo-vasculäre Reflex bewirkt beim normalen Menschen, dass nach Druck auf das Auge eine Vasoconstriction erfolgt, die zehn Sekunden das Aufhören des Druckes überdauert, während in den folgenden vierzig Sekunden der Gefässtonus zur Norm zurückkehrt und von einer nachträglichen Gefässerweiterung gefolgt wird. Beim Myastheniker ist der oculo-vasculäre Reflex gesteigert und in seiner Dauer verlängert. Die Gefässverengerung ist viel grösser und dauert hundert Sekunden statt fünfzig, die Gefässerweiterung ist stärker als beim Normalen, folgt nicht sofort der Vasoconstriction und dauert erheblich länger als normal.

Eine weitere Umkehr der normalen vasomotorischen Reflexe zum Beweis für das Vorhandensein einer vegetativen Störung bei der Myasthenie hat Marinesco für thermische und pharmakologische Reize nachgewiesen. Taucht man beim normalen Menschen eine Hand in warmes Wasser, so sieht man am Plethysmo-

gram der gegenseitigen Extremität eine anfängliche kurze Vasoconstriction, der nach einiger Zeit eine Vasodilatation folgt. Beim Myastheniker ist die anfängliche Gefässverengerung bedeutender und die Gefässerweiterung hält viel länger an. Bei Abkühlung verläuft beim Normalen die Reaktion in gleicher Weise wie bei Erwärmung, nur dauert die anfängliche Vasoconstriction etwas länger. Beim Myastheniker sind die Reaktionen heftiger und von längerer Dauer. Nach intravenöser Injektion von 1 ccm Lösung von Adrenalin 1 : 500.000 zeigt das Plethysmogramm beim Myastheniker eine anfängliche Gefässerweiterung, die ungefähr das dreifache der Norm beträgt, und von einer übermässigen Blutdrucksteigerung abgelöst wird. Nach subkutaner Injektion von 1 ccm Histaminlösung 1 : 1000 beobachtet man beim Myastheniker eine normale initiale Vasoconstriction, aber die nachherige Vasodilatation erreicht ihr Maximum schon nach 70 Sekunden (statt beim Normalen nach 4 Minuten) und ist nach drei Minuten bereits völlig abgeklungen (beim Normalen nach 10 — 12 Minuten). Gleichzeitig ist zu beobachten, dass die Vasodilatation nach Histamin beim Myastheniker kaum ein Drittel so gross ist als beim Normalen. Es besteht also beim Myastheniker eine Übererregbarkeit der Gefässe für Adrenalin und eine Untererregbarkeit für Histamin Marinesco spricht daher von Sympathicus - dystonie.

Diese Störungen der vasomotorischen Reflexe beim Myastheniker, mögen sie nun reflektorisch, durch abnorme Stoffwechselprodukte des Muskels selbst, oder zentral bedingt sein und gleichsam eine mangelnde Koordination zwischen Muskel - und Gefässtätigkeit darstellen, führen zu Zirkulationsstörungen im Muskel, die die Anomalien des Stoffwechsels und damit die Kraftlosigkeit verursachen können. Die übermässig produzierten Dissimilationsprodukte sensibilisieren ihrerseits die vegetativen Nervenendigungen der Gefässe, die eine Störung der Vasomotorenreflexe zur Folge haben können, sodass ein Circulus vitiosus entsteht. Nach Spiegel und Yaskin sind die vasomotorischen Erscheinungen im arbeitenden Muskel zentral hervorgerufen. Diese Wirkung kommt den Zentren des Mittel - und Zwischenhirns zu. Nach den Experimenten von Fleisch geht dagegen hervor, dass die vasomotorischen Erscheinungen, die die Tätigkeit des Muskels begleiten, peripheren Ursprungs sind, und infolge der Einwirkung der durch die Arbeitsleistung entstandenen Dissimilationsprodukte auf die Gefässe zustande kommen.

Als weitere Beweise für die vegetativ - nervöse Genese der Myasthenie wird die Abnahme des oszillometrischen Index bei Myasthenikern nach Ermüdung, der niedrige Blutdruck, die Steigerung der myasthenischen Erscheinungen durch das sympathicuslähmende Ergotamin und die günstige therapeutische Wirkung des sympathicusfördernden Adrenalins angesehen. Fernerhin die Möglichkeit beim Gesunden durch die Esmarchsche Blutleere wie auch durch die Biersche Stauung eine myasthenische Reaktion hervorzurufen. Je-

de psychische Erregung verschlechtert den Zustand des Myasthenikers und kann zu bedrohlichen Erstickungsanfällen führen Dies weist auf die Einwirkung des vegetativen Systems auf die myasthenischen Symptome hin. Die myasthenischen Erscheinungen sind unbeständig, es kommen plötzliche Verschlechterungen, sowie schnelle Besserungen vor, eine Instabilität, die den Verlauf vieler Krankheiten des vegetativen Systems kennzeichenen. Bei systematischer Adrenalinanwendung kann man eine Wiederherstellung des gestörten Nerv - Muskelisochronismus konstatieren, und eine allmähliche Divergenz bei Unterbrechung der Adrenalinzuführung (Markow).

Weiterhin sind in der Myasthenie verschiedene Stoffwechselstörungen des Muskels vorhanden, die wir oben ausführlich besprochen haben, die durch vegetative Störungen hervorgerufen zu sein scheinen. Dass Störungen der sympathischen Innervation Stoffwechseländerungen des Muskels hervorrufen können, hat Ken Kuré und seine Mitarbeiter nachgewiesen. Kuré zeigte, dass der Sympathicus nicht als Gefässnerv, sondern als spezifischer zentrifugaler Nerv eine wesentliche Bedeutung für die Ernährung der willkürlichen Muskeln hat. Die Entfernung dieses oder jenes Abschnittes des Sympathicusstammes zieht nach einiger Zeit dystrophische Veränderungen in den entsprechenden Muskeln nach sich. Das Zurückbleiben dieser sympathischen Fasern nach vollständiger Unterbrechung der motorischen Fasern hemmt die hochgradige Atrophie und Degeneration der Muskulatur. Vollständige Degeneration der markhaltigen Nervenfasern verursacht nur eine Inaktivitätsatrophie des Muskels, während die Mitaffektion des Sympathicus vollständige Degeneration des Muskels zu Folge hat. Eine Steigerung des Sympathicus-Tonus führt zu einem gesteigerten Kreatingehalt des Muskels, und umgekehrt bewirkt die Herabsetzung des Sympathicus-Tonus eine Kreatinabnahme im Muskel. Gabbe zeigte, dass der sympathicusentnervte Muskel sein Wasser rasch abgibt und eine Verringerung des Calciumgehaltes aufweist. In diesem Muskel findet man während der Arbeit eine Zunahme des Ammoniakgehaltes, eine Abnahme des Lactacidogens und eine Zunahme der Milchsäure.

Ken Kuré und seine Schule beweisen ihrerseits, dass der Parasympathicus der von den parasympathischen Kernen im Rückenmark durch die dorsalen Wurzeln verläuft, einen trophischen Einfluss auf die verschieden Gewebe ausübt, den Muskeltonus versorgt und als Vasodilatator wirkt. Der Parasympathicus beteiligt sich nach Kuré entscheidend an der trophischen Innervation des willkürlichen Muskels. Frank behauptet dass der Parasympathicus tonussteigernd und der Sympathicus tonusherabsetzend wirkt. Demgegenüber beweisen Kuré und seine Schule durch viele Experimente und klinische Tatsachen, dass der Sympathicus ebenso wie der Parasympathicus tonussteigernd auf den Muskel wirken. Altenburger und Kroll berichten, dass die parasympathishen

Fasern hauptsächlich die Muskel-Zeiterregbarkeit beeinflussen, und nehmen nach Frank einen Antagonismus zwischen Sympathicus und Parasympathicus an. Wachholder und Ledebur beobachteten, dass die auf Dauerleistungen eingestellte „tonischen" Muskeln stärker auf künstlich zugeführtes Acetylcholin reagieren als die „nichttonischen" Muskeln. Plattner und Krannich wiesen nach, dass diese „tonischen" Muskeln mehr von einer endogenen acetylcholinartigen Substanz enthalten als die „nichttonischen". Einige Autoren berichten über die erfolgreiche therapeutische Wirkung der Kombination von Prostigmin mit Atropin auf die myasthenischen Erseheinungen (2—5 ccm Prostigmin zusammen mit 0,3—0,6 mg Atropin), die alle mit den bisherigen Medikamenten erzielten Erfolge übertrifft. Sie gehen dabei von der Hypothese aus, die günstige Wirkung bei der Myasthenia gravis auf einer Beeinflussung der parasympathischen Nervenendigungen beruhe. Atropin wird zur Herabsetzung des peristaltikerregenden und herzverlangsamenden Effektes von Prostigmin hinzugefügt (Laurent, Pritchard).

Nach diesen Tatsachen lässt sich schwer ein vegetativer Faktor in der Pathogenese der Myasthenie ausschliessen. Das vegetative System fasst im Sinne von Kraus und Zondek die vegetativen Zentren, die vegetativen Nerven, die Hormone und die Jonen als grosse Einheit zusammen, die beim Gesunden für den normalen Ablauf der vegetativen Funktionen bürgt. Diese beeinflussen sich gegenseitig. Die Störung eines einzigen Faktors ändert die Funktion der Andern. Die Frage, welches Glied aus dieser Kette des vegetativen Nervensystems primär eine pathologische Veränderung erleidet, ist zur Zeit schwerlich zu beantworten. Eine Reihe von Forschern sehen die Hauptstörung in den vegetativen Zentren, andere nehmen eine periphere Umstimmung an.

Nach diesen Ausführungen ist es naheliegend, dass in ätiologischer Beziehung die kongenitale Minderwertigkeit des Muskelsystems gleichfalls zur Erklärung der Myasthenie herangezogen werden muss. Findet sich doch die Myasthenie mit Vorliebe bei Individuen mit Entwicklungsanomalien. In pathogenetischer Beziehung spielen die Stoffwechsel — und Ernährungsstörungen des Muskels die Hauptrolle, die wahrscheinlich durch eine Dysfunktion des vegetativen Systems hervorgerufen werden. Die verschiedenen endokrinen Störungen lassen sich ebenfalls nicht leugnen, da ein Einfluss der Blutdrüsen auf die vegetative Inneration der quergestreiften Muskeln sehr gut denkbar ist. Doch findet sich kein endokrines Organ regelmässig erkrankt.

Eine Störung des vegetativ-endokrinen Systems führt zu Veränderungen des humoralen Milieus des Muskels. Änderungen des Jonengehaltes beeinflussen ihrerseits die fermentativen Prozesse im Muskel. Die Anhäufung von Milchsäure und anderen Ermüdungsstoffen verursacht, dass das Arbeitsmaximum bei der Myasthemie schnell erreicht wird. Diese Stoffwechselstörungen einer-

seits und die vegetativ-endokrinen Störungen andererseits verursachen schlechte Kreislaufbedingungen, die ihrerseits infolge mangelhafter Ernährungszustände die oben erwähnten Störungen noch verschlimmern. Die histologischen, klinischen und pharmakodynamischen Veränderungen des myasthenischen Muskels sind der Ausdruck dieser Stoffwechselstörungen, die in Übereinstimmung mit dem pathologischen Verhalten des Aktionsstromes und mit den abnormen Chronaxiewerten des myasthenischen Muskels stehen. Die histologischen Befunde bei der Myasthenie sind als Folge der Stoffwechselveränderungen anzusehen, andererseits ist der Erholungsablauf an die Muskelstruktur gebunden, da die Intaktheit der Muskelfibrille für den ungestörten Stoffwechselvorgang im ermüdeten Muskel eine notwendige Vorbedingung darstellt. Man findet Zeichen von Degeneration und Regeneration der Muskelfasern, die die vorübergehende Besserungen der Krankheit und das oben Gesagte erklären können.

Für Anregung und Durchsicht der Arbeit möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Robert Bing meinen besten Dank aussprechen

---

LITERATURVERZEICHNIS.

Albertoni: Neurol. Centralbl. 1907. Bd. 26.
Altschul: Arch. f. Psych. 1928. Bd. 83. S. 587.
Auerbach: Arch. f. Psych. 1902. Bd. 35. H. 2.
Auerbach L.: Ztschr. f. klin. Med. 1930 Bd. 114. S. 388.
Barrada: Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. 1924. Bd. 37.
Bergmann u. Dresel: Ztschr. f. klin. Med. 1928. Bd. 108.
Bernhardt u. Simpson: Klin. Woch. 1932 Nr. 50. S, 2069.
Bierman u. Scharapow: Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 1928. Bd. 118.
Bing R.: Lehrbuch d. Nervenkrankheiten. Berlin—Wien 1932.
Boecke: Anat. Anz. 1913. Bd. 44. H. 15—16.
Borgherini: Neurol. Centralbl. 1907. Bd. 26. S. 445.
Briegelb: Med. Klinik 1934. Nr. 9. S. 305.
Buzzard: Brain 1905.
Csiky: Ztschr. f. Nervenheilk. 1909. Bd. 37.
Curschman H: Ztschr. f. Nervenheilk. 1931, Bd. 117-119. 1933. Bd. 132
Curschmann H: Ztschr. f. d. ges. Neurol u. Psych. 1933. Bd. 148.
Chvostek F.: Winer klin Woch. 1908. Nr. 2
Eichler, Hoffmann und Ruffin: Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk 1935 Bd. 137.
Fajersztajn: Neurol. Zentralbl. 1901. Bd. 20, 1902. Bd. 21.
Fattovich G.: Zentralbl. f. d ges. Neurol. u. Psych. 1929. Bd. 52.
Friesz und Mohos: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1929. Bd. 164. H. 5 — 6.
Fujii S.: Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. 1924 Bd. 36.
Gold E.: Wiener klin. Woch. 1935 Nr. 20, S. 694.
Goldflam S.: Neurol. Zentralbl. 1902. Bd. 21 H. 3 —11.
Gros W.: Münchner med. Woch. 1933. Nr. 36.
Gros W.: Münchner med. Woch. 1934. Nr. 14.
Hahn, Fischbach u. Niemer: Ztschr. f. Biol. 1932. Bd. 92.
Harzer F. A.: Ztsch. f. Nervenheilk. 1913. Bd. 47—48.
Hellich J.: Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk. 1932. Bd. 124.
Hellich u. Tossenow: Ztschr. f. d. ges. Neurol u. Psych. 1933 Bd. 146,
Herzog F.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1917. Bd. 123. H. 1 — 2.
Heusser: Schweizer. Med. Woch. 1922. Nr. 44.
Hiller F.: Münchner med. Woch. 1933 Nr. 7.
Kacenelson A.: Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. 1925 Bd. 40 H. 5 — 6.
Kauffmann: Münchner med. Woch. 1907. Nr. 15.
Knoblauch A.: Dtsch. med. Woch. 1908. Nr 21.
Krahmer W.: Journ. f. Psychol. Neurol. u. Psych. 1922, Bd. 1. S. 112. 1923 Bd. 2.
Kuré Ken: Über den Spinalparasympathicus. Basel. 1931.
Labhart F.: Ztschr. f. Biol. 1930. Bd. 87. H. 3.
Laquer L.: Neurol. Zentralbl. 1901. Bd. 20.

Levi E: Neurol. Zentralbl. 1907. Bd. 26.
Lewandowsky M.: Hdb. d. Neurol. Lewandowsky, Berlin 1911 Bd 2.
Liefman E.: Dtsch Ztsch. f. Nerdenheikl. 1902. Bd. 21.
Link R.: Neurol. Zentralbl. 1902. Bd 21. H. 13.
Link R.: Ztsch. f. Nervenheilk. 1903. Bd. 23
Lundborg H.: Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk. 1904. Bd. 27. H. 3-4.
Magnus-Alsleben: Klin. Woch. 1928. Nr. 16. S. 737.
Mann W.: Klin. Woch. 1934. Nr. 29
Mann u. Bettinger: Med. Klinik 1935. Nr. 33. S. 1088.
Marburg: Wiener Klin Woch. 1931. S. 413.
Marinesco G.: Zentralbl. f. d. g. Neurol u. Psych. 1926. Bd. 43.
Marinesco G.: Wiener klin Woch. 1908.
Marinesco Sager u. Kreindler. Zs. f. Klin. Med. 1930. Bd. 113.
Markelow G.: Zentralbl. f. d ges. Neurol. u. Psych. 1926. Bd. 44.
Mella H.: Zentrabl. f. Neur. u. Psych. 1924. Bd. 37.
Mies H.: Ztschr f. Biol. 1930. Bd. 94.
Mott u. Barrada: Zentrabl. f. Neurol. u. Psych 1924. Bd. 34.
Müller A.: Ztschr. f. Nervenheilk. 1930. Bd. 112. H. 4-6.
Müller H. R: Münchner med. Woch. 1933. Nr. 20
Oppenheim H.: Die myasthenische Paralyse. Berlin 1901.
Pel.: Dtsch med. Woch. 1907.
Perémy G.: Ztschr. f. Nervenhulk. 1932. Bd 127.
Querido A.: Zentralbl. f. d. ges Neurol. u. Psych. 1930. Bd. 55.
Raymond u. Lejonne: Neurol. Zentralbl. 1907. Bd. 26.
Remen L.: Dtsch. med. Woch. 1932.
Remen L.: Dtsch. Zeitschn. f. Nervenheilk. 1932. Bd. 128.
Reuter A.: Dtsch. Ztschr. f. Nerverheilk. 1931. Bd. 120.
Reuter A.: Dtsch. med. Woch. 1933. S. 673.
Reuter u Zimmermann: Ztsch. f. klin Med. 1933. Bd. 124.
Salmon A.: Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. 1935. Bd. 75 H. 5-6.
Schäffer u. Brieger: Dtsch. Arch. kl. Med. 1922. Bd 138, S. 28.
Sehranke: Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. 1925. Bd. 40 H. 5-6.
Sézary A.: Zentralbl. f Neurol. u. Psych. 1925. Bd. 41 H. 12—13.
Simon H: The Journ. f. Americ. Med. Assoc. 1935. Bd. 104 Nr. 23.
Steinert H.: Dtsch. Arch f. Klin Med. 1903. Bd. 78 S. 346.
Stern E.: Neurol. Zentralbl. 1914.
Stiefel F: Schweizer. Med. Woch. 1922. Nr. 43 — 44.
Tietz L.: Klin. Woch. 1924. Nr. 41.
Tilney F.: Neurol. Zentralbl. 1907. Bd. 26.
Tobias E.: Neurol. Zentralbl. 1912. Nr. 9.
Trömer: Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1925. Bd. 41 N. 12—13.
Vedsmand H.: Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. 1924. Bd. 36.
Weiget C.: Neurol. Zentralbl. 1901. Bd. 20.
Weisz. S.: Zts. f. Nervenhlk 1930 Bd. 121 — 122.
Westphal u. Meyer: Ztschr. f. Nervenheilk. 1931. Bd. 117—119.
Wolf A.: Mschr. f. Geb. u. Gynäk. 1924. Bd. 67. S. 99,
Yosimura K.: Münchn. Med. Woch. 1929. S. 1921.
Zajewloschin M.: Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 1933 Bd. 148.

Druckfehler.

S. 6.	Z. 41.	anstatt	des	lesen	der
„ 18.	„ 12.	„	and	„	und
„ 20.	„ 41.	„	progressire	„	progressive
„ 26.	„ 15.	„	berechtigen	„	berechtigten
„ 30.	„ 22.	„	Sossdorf	„	Sossedorf
„ 31.	„ 31.	„	zuz	„	zur
„ 33.	„ 48.	„	verolgt	„	verfolgt
„ 35.	„ 42.	„	nornaler	„	normaler